

Natalia García Segovia

Enfermedad de Alzheimer en su forma esporádica y de aparición tardía asociada a desórdenes metabólicos: una revisión de las últimas hipótesis

TRABAJO FINAL DE GRADO

Dirigido por el Dr. Jaume Folch López

Grado de Nutrición Humana y Dietética



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2016

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo incondicional de todas aquellas personas que me han animado durante toda la realización de mi trabajo, sin dejar que me rindiese en ningún momento. Gracias sobre todo a mis familiares y compañeros por ser mi mayor apoyo y a los docentes comprometidos más allá de sus obligaciones académicas que me han ayudado a dar lo mejor de mí.

ÍNDICE

Abstract (English)	4
Abstract (Català).....	5
Abstract (Castellano)	6
1. Introducción	7
1.1 El Alzheimer: descripción, signos y síntomas	7
1.2 Hipótesis sobre la aparición de Alzheimer	8
1.2.1 Hipótesis de la cascada amiloide.....	8
1.2.2 Terapias actuales.....	10
1.2.3 Hipótesis colinérgica	13
1.2.4 Hipótesis dendrítica.....	13
1.2.5 Hipótesis vascular.....	14
1.2.6 Hipótesis mitocondrial	15
1.2.7 Hipótesis del estrés oxidativo	15
1.2.8 Hipótesis alternativas.....	16
1.2.9 Síndrome metabólico, obesidad y Alzheimer	16
1.2.10 Adipoquinas y Alzheimer.....	17
1.2.11 Dislipemia y Alzheimer	17
1.2.12 Diabetes mellitus 2 y Alzheimer	19
1.2.13 Fructosa y Alzheimer	21
1.3 Desórdenes metabólicos y pérdida cognitiva: JNK-1 como nexos y dianas de futuras terapias.....	23
1.4 Potenciales interacciones entre dieta y el desarrollo de la EA	24
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Abreviaciones	29

Enfermedad de Alzheimer en su forma esporádica y de aparición tardía asociada a desórdenes metabólicos: una revisión de las últimas hipótesis

Review

N. García¹

¹Unidad de Bioquímica y Biotecnología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, Spain.

Abstract (English)

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by memory impairment and altered cognitive function. Several hypotheses have explained its appearance until now. In this paper I revised these hypotheses and, in addition, I present new investigations that show new perspectives about the etiopathogenesis of AD proving that, in the late-onset and sporadic form of the disease, can be considered as a metabolic disease. Then, AD would be mediated by brain dysfunction to insulin response, utilization of glucose and energetic metabolism affected by inflammation process, oxidative stress and worsening insulin resistance. All these dysfunctions are involved in metabolic diseases like obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes (T2D) linked with food patterns. Due to its relation with insulin resistance and T2D, AD has been denominated type 3 diabetes (T3D). Moreover, this review emphasizes the role of diet, in prevention of AD, specifically the Mediterranean Diet. The evidence demonstrates that Mediterranean Diet has different components that play a neuroprotective role to prevent the AD and impacts on the possible mechanisms involved.

Keywords: Alzheimer disease (AD), Mediterranean Diet (MD), Docosahexanoic acid (DHA), Amyloid- β ($A\beta$), Type 2 diabetes (T2D), Type 3 diabetes (T3D), inflammation, metabolic syndrome (MS), obesity, food patterns, western diet.

Enfermedad de Alzheimer en su forma esporádica y de aparición tardía asociada a desórdenes metabólicos: una revisión de las últimas hipótesis

Revisió

N. García¹

¹Unidad de Bioquímica y Biotecnología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, Spain.

Abstract (Català)

La malaltia d'Alzheimer (MA) és una malaltia neurodegenerativa progressiva caracteritzada per un dèficit en la memòria i una funció cognitiva alterada. Vàries hipòtesis han explicat la seva aparició fins ara. En aquest article científic he revisat aquestes hipòtesis i, a més, presento noves investigacions que ens mostren noves perspectives sobre l'etiopatogènesi de la MA demostrant que en la seva forma esporàdica tardana, podria ser considerada una malaltia metabòlica. Per tant, la MA estaria mediada per una disfunció en la resposta de la insulina, a la utilització de la glucosa i al metabolisme energètic afectat per processos inflamatoris, estrès oxidatiu i un empitjorament en la resistència de la insulina. Totes aquestes disfuncions estan involucrades en malalties metabòliques com l'obesitat, la síndrome metabòlica i la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) relacionades amb els patrons alimentaris. Degut a la seva relació amb la resistència a la insulina i la DM2, la MA ha sigut denominada diabetis mellitus tipus 3 (DM3). A més a més, aquesta revisió emfatitza en el paper de la dieta en la prevenció de la MA, en concret la dieta Mediterrània. L'evidència demostra que la dieta Mediterrània té diferents components que juguen un paper neuroprotector en la prevenció de la MA impactant en els possibles mecanismes involucrats.

Paraules clau: Malaltia d'Alzheimer (MA), Dieta Mediterrània (DM), Àcid Docosahexanoic (DHA), β -Amiloide (A β), Diabetis mellitus tipus 2 (DM2), Diabetis mellitus tipus 3 (DM3), Inflamació, Síndrome metabòlica (SM), Obesitat, Patrons alimentaris, Dieta occidental.

Enfermedad de Alzheimer en su forma esporádica y de aparición tardía asociada a desórdenes metabólicos: una revisión de las últimas hipótesis

Revisió

N. García¹

¹Unidad de Bioquímica y Biotecnología, Facultad de Medicina y Ciéncias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, Spain.

Abstract (Castellano)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por un déficit en la memoria y una función cognitiva alterada. Varias hipótesis han explicado su aparición hasta ahora. En este artículo he revisado estas hipótesis y, además, presento nuevas investigaciones que nos muestran nuevas perspectivas sobre la etiopatogénesis de la EA demostrando que en su forma esporádica tardía, podría ser considerada una enfermedad metabólica. Por lo tanto, la EA estaría mediada por una disfunción en la respuesta de la insulina, a la utilización de la glucosa y al metabolismo energético afectado por procesos inflamatorios, estrés oxidativo y un empeoramiento en la resistencia de la insulina. Todas estas disfunciones están involucradas en enfermedades metabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) relacionadas con los patrones alimentarios. Debido a su relación con la resistencia a la insulina y a la DM2, la EA ha sido denominada diabetes tipo 3. Además, esta revisión enfatiza en el papel de la dieta en la prevención de la EA, en concreto la dieta Mediterránea. La evidencia demuestra que la dieta Mediterránea tiene diferentes componentes que juegan un papel neuroprotector en la prevención de la EA impactando en los posibles mecanismos involucrados.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer (EA), Dieta Mediterránea (DM), Ácido Docosahexanoico (DHA), β -Amiloide (β A), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Diabetes Tipo 3 (DT3), Inflamación, Síndrome metabólico (SM), Obesidad, Patrones alimentarios, Dieta occidental.

1. Introducción

1.1 El Alzheimer: descripción, signos y síntomas

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por un deterioro de la memoria y la función cognitiva. De forma inicial el deterioro cognitivo leve y de la memoria a corto plazo y espacial aparecen, pero los síntomas de la enfermedad se agravan con su progresión, culminando finalmente, en una pérdida de la función ejecutiva. Dos características distintivas que determinan el cerebro con EA son: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (NFTs) (Merlo et al. 2010). La EA puede ser clasificada según la edad de aparición y si se desarrolla de forma espontánea o como resultado de mutaciones genéticas. La EA familiar es de inicio temprano (puede aparecer en edades tan tempranas como los 40 años de edad). Su causa es debida a mutaciones hereditarias y representa aproximadamente el 2% de los casos diagnosticados. La gran mayoría de la población sufre de la EA esporádica, que se subdivide en la forma temprana y tardía. Si es identificada en individuos menores de 65 años, se da el diagnóstico de inicio temprano (3-5% prevalencia), el resto de casos, son de inicio tardío (con un 95-97% de prevalencia). En la forma hereditaria, las mutaciones en los genes que codifican la proteína precursora de amiloide (PPA; cromosoma 21), la presenilina 1 (PS1; cromosoma 14) y presenilina 2 (PS2; cromosoma 1), constituyen la base etiopatogénica para la formación de los acúmulos de proteína beta amiloide. La edad avanzada se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EA esporádica (Folch et al. 2016).

En la forma esporádica de la EA la acumulación anormal de las proteínas tau aparecen en ciertos núcleos del tallo cerebral, seguido de la corteza entorrinal y el bulbo olfatorio, más tarde la extensión se hace visible en el hipocampo, prosencéfalo y sistema límbico y finalmente se extiende hacia todo el córtex cerebral y hacia otras regiones. Se han categorizado las diferentes fases de la progresión de la EA basándose en la acumulación de las lesiones cerebrales. Las etapas I-II de Braak y Braak se manifiestan cuando existen NFTs en las regiones cerebrales que afectan al aprendizaje y la memoria episódica. En las etapas III-IV aumentan el número de NFTs en estas regiones y hay una extensión de los mismos por las regiones cerebrales encargadas de las funciones ejecutivas, del lenguaje y la memoria semántica. En las etapas V-VI, además de incrementarse la severidad de las áreas afectadas, las áreas encargadas de las habilidades visio-espaciales y constructivas, están involucradas. Las placas de proteína beta-amiloide (β A) aparecen inicialmente en el neocórtex y progresan prácticamente hacia la totalidad del córtex cerebral y finalmente, el cerebelo. Respecto a las placas seniles, la etapa A de Braak y Braak se caracteriza por la presencia de éstas en el neocórtex, particularmente en el córtex orbitofrontal

y temporal; la etapa B incluye, además, los córtex asociativos; y la etapa C, las cortezas somatosensorial y motora primarias. (López-Gonzalez et al. 2015).

1.2 Hipótesis sobre la aparición de Alzheimer

En los últimos años, se han propuesto hipótesis que permiten comprender la etiopatología y la evolución de la EA, principalmente en su forma de aparición esporádica.

1.2.1 Hipótesis de la cascada amiloide

De las diferentes hipótesis sobre la patogénesis de la EA, la hipótesis de la cascada amiloide es la más aceptada en la comunidad científica. Dicha hipótesis afirma que las neuronas sufren los efectos de la acumulación anómala de dos tipos de proteínas: el péptido amiloide en el exterior de la célula y la proteína tau en el interior. La combinación de ambas moléculas, impiden el funcionamiento normal de las células neuronales. Si esta situación se prolonga, las células afectadas mueren en las zonas donde estas proteínas se acumulan generando un deterioro cognitivo, es decir, generando una pérdida de memoria (Wong et al. 1985). Las proteínas β A son productos de la proteólisis que sufre la PPA producidas por dos rutas diferentes: la ruta amiloidogénica y la no-amiloidogénica (Sorrentino et al. 2014).

La PPA es una proteína de la membrana plasmática que se encuentra en diferentes tipos de célula, entre ellas: neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células gliales. Esta proteína, es escindida por las enzimas α -, β -, y γ -secretasas y un complejo de proteínas que contienen el gen de la PS1 (Fig. 1). En una situación fisiológica de salud, la PPA es escindida por la α -secretasa produciendo un fragmento de PPA α , que permanece en el exterior de la célula, que queda anclado en la membrana plasmática. La PPA regula la excitabilidad neuronal, mejora la plasticidad sináptica, el aprendizaje, la memoria y aumenta la resistencia de las neuronas al estrés oxidativo y metabólico. Sin embargo, en una situación neuropatológica, la PPA se metaboliza por la vía amiloidogénica, en la que una enzima llamada β -secretasa 1, fragmenta PPA por el extremo N-terminal y la γ - secretasa lo hace por la C-terminal, obteniendo los fragmentos PPA β y A β 40/42, que quedan en el espacio extracelular y un fragmento C-terminal que puede ser absorbido hacia el interior de la célula y translocado al núcleo, donde podría inducir la expresión de genes que promueven la muerte celular por apoptosis (Pericak-Vance and Haines 1995).

Cuando la PPA se transforma en βA 40/42 interfiere en las sinapsis, disminuye la plasticidad neuronal, altera el metabolismo energético y el de la glucosa, induce estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. El péptido βA 42 es el más neurotóxico, éste se oligomeriza y acumula en forma de placas seniles en el sistema límbico y la corteza asociativa, ejerciendo efectos tóxicos neuronales en las sinapsis. En una segunda etapa, habría una respuesta glial, activación de los astrocitos y la microglía circundante, que liberaría citoquinas o componentes del sistema del complemento dando lugar a respuestas inflamatorias. De forma paralela, se instaura un estrés oxidativo en la neurona, provocando la hiperactivación de las proteínas cinasas y la inactivación de las fosfatasas. Por esta razón, la proteína tau se encuentra hiperfosforilada y forma los NFTs, ocasionando la muerte neuronal por apoptosis y un déficit de neurotransmisores. Toda esta cascada, concluye con la aparición de la EA (Pericak-Vance and Haines 1995).

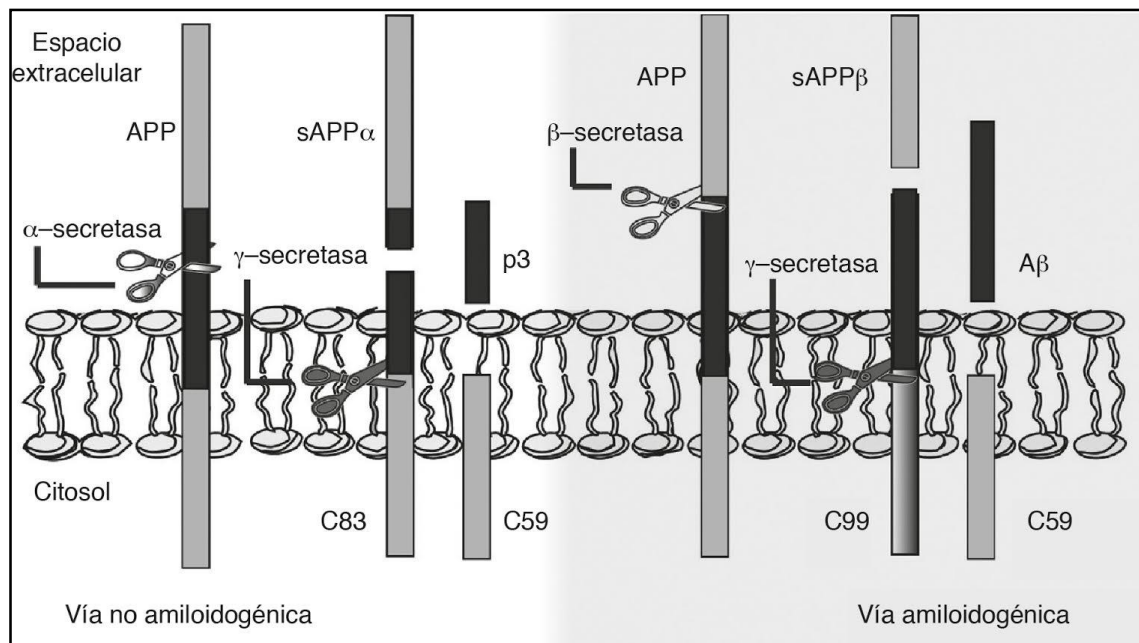


Figura 1: Esquema de los mecanismos de procesamiento de la proteína precursora de amiloide (PPA): vía no amiloidogénica y vía amiloidogénica (Rius-Pérez et al. 2015).

1.2.2 Terapias actuales

Actualmente se conocen diversas terapias para la EA (Tabla 1-4). Una de ellas se basa en disminuir la producción de β A al interferir con las secretasas. Sin embargo, los inhibidores de la γ -secretasa semagacestat (LY450139) y avagacestat (BMS-708163), así como de otras β -secretasas no mostraron ninguna prevención del deterioro cognitivo y sus efectos secundarios podrían limitar su utilidad. Otra de las terapias se basa en la activación de la α -secretasa, disminuyendo la cantidad de PPA. Una terapia distinta es la denominada inmunoterapia anti beta-amiloide. En la inmunoterapia activa se administra un inmunógeno que estimula la producción endógena de anticuerpos, mientras que la pasiva emplea anticuerpos generados previamente. Otra terapia se centra en el alelo APOE4 y la relación de éste con la aparición de placas β A. Se sabe que el alelo APOE4 es el principal factor de riesgo genético para la aparición de la EA. Se ha demostrado que un agonista llamado Bexaroteno es capaz de reducir los niveles de β A 40 y 42 en el fluido intersticial. Aunque se haya visto una reducción de β A en administraciones agudas, cuando se habla de administración crónica no se relaciona con una disminución de la placa de β A. Otra diana terapéutica se basa en la eliminación de las proteínas tau hiperfosforiladas, debido a la negativa de resultados con las terapias β A. Aún no está claro si la fosforilación de la proteína tau promueve directamente la agregación, o si la agregación es un efecto indirecto de las interacciones disreguladas con otros factores celulares. En los ensayos clínicos que abordan esta terapia mediante el uso de azul de metileno tampoco se han mostrado resultados positivos. (Chiang and Koo 2014); Folch et al. 2015).

Tabla 1: Ensayos clínicos realizados con inhibidores de la β -secretasa

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
CTS21166 [NCT00621010]	Fase I	Inhibidor de la β -secretasa	Iniciado en junio del 2007 y finalizado en febrero del 2008	Completó con éxito la fase I del desarrollo clínico, mostrando una reducción dosis dependiente > 60% de los niveles plasmáticos de β A medida por el AUC de más de 24 h. Aun así, no se ha continuado con los estudios posteriores
LY2886721 [NCT01561430]	Fase I/II	Inhibidor de la β -secretasa	Iniciado en marzo del 2012 y finalizado en agosto del 2013	Finalización del ensayo debido a la obtención de resultados anómalos en las pruebas bioquímicas hepáticas de algunos de los participantes

Tabla 2: Ensayos clínicos realizados con inhibidores de la γ -secretasa

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
Semagacestat (LY450139) [NCT00594568, NCT00762411]	Fase III	Inhibidor de la γ -Secretasa	Iniciado en marzo del 2008 y finalizado en mayo del 2011	Finalización del estudio debido a un empeoramiento cognitivo y funcional estadísticamente significativo de los pacientes tratados con semagacestat respecto a los pacientes tratados con placebo
Avagacestat [NCT00810147; NCT00890890; NCT00810147; NCT01079819]	Fase II	Inhibidor de la γ -Secretasa	Iniciado en mayo del 2009 y finalizado en julio del 2013	No disponibles

Tabla 3: Ensayos clínicos realizados con activadores de la α -secretasa

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
Acitretina [NCT01078168]	Fase II	Activador de la α - secretasa/inhibidor de la agregación amiloide	Iniciado en marzo del 2010; fecha de finalización: abril del 2011	No disponibles
Briostatina 1 [NCT00606164]	Fase II	Activador de la α - secretasa	Iniciado en abril del 2008; no se conoce el estado del estudio actual	No disponibles

Tabla 4: Ensayos clínicos realizados con inhibidores de la agregación del β -amiloide

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
AAB-003 [NCT01193608, NCT01369225]	Fase I	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en agosto del 2010 y finalizado en noviembre del 2013	No disponibles
Octagam® [NCT00812565]	Fase II	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en febrero del 2009 y finalizó en septiembre del 2010	Dodel et al., 2013

Tablas 1-4 extraídas y modificadas de: Folch J, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. Neurología. 2015.

1.2.3 Hipótesis colinérgica

Los inicios de ésta hipótesis surgieron con los estudios de Drachman (Drachman et al. 1974; Drachman, 1977), donde se mostró que el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos producía deficiencias de aprendizaje y memoria que eran similares a los cambios que se producían con el envejecimiento normal (Dumas and Newhouse 2011). En la EA se ha reportado una disfunción en el metabolismo colinérgico, así como alteraciones neuronales de innervación, síntesis, degradación y recaptura de la acetilcolina. En humanos la disminución de las células colinérgicas es un cambio patológico en el cerebro basal anterior. Esto se manifiesta como disfunción cognitiva, intelectual y social, en progresión propia de la EA con la siguiente sintomatología: agitación, psicosis, depresión, apatía, ansiedad, desórdenes de sueño y del apetito. En estos pacientes hay disminución de la producción de la colina acetiltransferasa (ChAT) y de la acetilcolinesterasa (AChE) en la corteza cerebral e hipocampo, y defectos en el transporte axonal de dichas enzimas, por degeneración de neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior (Orta-Salazar et al. 2014).

1.2.4 Hipótesis dendrítica

Esta hipótesis se basa en 3 procesos que afectan a las dendritas que dan lugar a la aparición de la EA. El primer proceso da lugar a neuritas distróficas. En las primeras descripciones de la EA, se observaron algunas neuritas distróficas. Estas pueden encontrarse en las placas de β A o alrededor de ellas. El segundo proceso relata una menor complejidad dendrítica y el tercero es la pérdida de espinas dendríticas, reduciendo el contacto sináptico y facilitando la disfunción sináptica. La menor complejidad dendrítica es prominente en las células granulares dentadas y en las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo. Se estima que la reducción de dicha complejidad en las células dendríticas de la circunvolución dentada es impulsada por la pérdida de los aferentes, causada por la disminución de manera generalizada de las neuronas de la corteza entorrinal en la EA, que como es sabido es la primera zona que se ve afectada (Cochran et al. 2014).

1.2.5 Hipótesis vascular

La hipótesis vascular fue planteada por primera vez en 1993 por De La Torre y Mussivand al observar, en pacientes con EA, una reducción –proporcional a la gravedad de la enfermedad- en el flujo sanguíneo, en el metabolismo de la glucosa y en el consumo de oxígeno cerebral. (Fig. 2)

La disminución de la densidad microvascular, los vasos sanguíneos fragmentados y atróficos, el aumento de la irregularidad capilar, entre otras, son algunas de las disfunciones del tejido vascular que se han hallado en pacientes con EA. La hipoperfusión que se desencadena en esta situación además de generar una hipoxia en el tejido, puede contribuir a una deficiencia de oxígeno que podría provocar estrés metabólico neuroglial, lo que haría aumentar más la producción del péptido βA y favorecería la producción de especies reactivas al oxígeno (ERO) mitocondriales además de influir en el flujo cerebral. También, las alteraciones en las funciones metabólicas cerebrovasculares pueden conducir a la producción de múltiples factores inflamatorios. Todo ello puede provocar lesiones neurodegenerativas, tales como la deposición de placas seniles y ovillos neurofibrilares, como resultado de un inadecuado suministro de sangre al cerebro, desencadenando finalmente la aparición de la EA (Rius-Pérez et al. 2015).

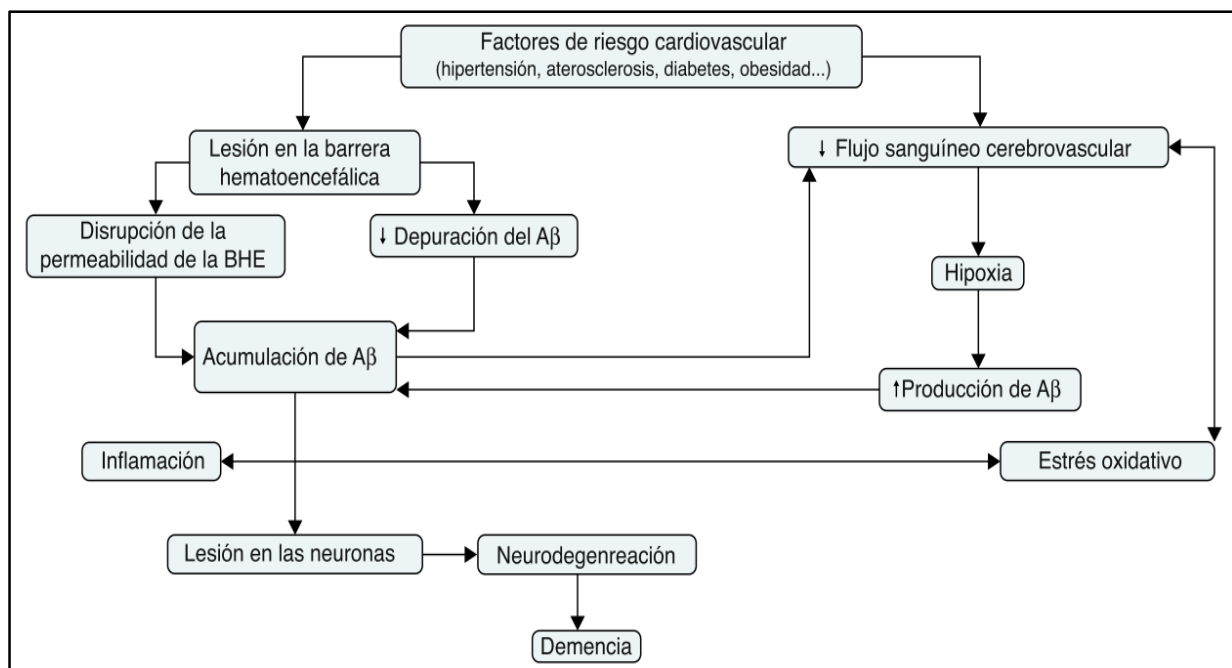


Figura 2: Hipótesis fisiopatológica vascular que explica la relación existente entre la enfermedad vascular y la neurodegeneración característica de la enfermedad de Alzheimer (Rius-Pérez et al. 2015).

1.2.6 Hipótesis mitocondrial

La mitocondria es la principal fuente de radicales libres en las enfermedades neurodegenerativas, realidad que podemos observar en el cerebro de personas con EA. El tripéptido glutatión (GSH) se forma en el citosol, tiene como sustratos la cisteína, el glutamato y la glicina. Desde el citosol, el GSH se distribuye al núcleo, al retículo endoplasmático y a la mitocondria. El GSH es un sistema antioxidante abundante que permite el control de una sobreproducción de radicales libres en el sistema nervioso central. El GSH puede ser de nuevo sintetizado, manteniendo la homeostasis ambiental, dependiendo de la cantidad de sustratos para su síntesis y del correcto funcionamiento del sistema antiporte. En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la ruta de los polioles consume nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) para transformar la glucosa en sorbitol, afectando al sistema GSH. Contrariamente, los dos sustratos más importantes para el reemplazo del GSH: cisteína y glicina, se han visto disminuidos (Rosales-corrall et al. 2015). Es por eso, que tanto estudios epidemiológicos como clínicos han indicado que el riesgo de sufrir EA está incrementado en pacientes que presentan DM2, con hiperinsulinemia periférica y resistencia a la insulina incrementando más aún si cabe, su aparición. Existen evidencias que han creado las bases que asocian los desórdenes metabólicos con la aparición de la EA (Merlo et al. 2010).

1.2.7 Hipótesis del estrés oxidativo

En relación con la hipótesis mitocondrial se ha formulado también la llamada hipótesis del estrés oxidativo. La sobreproducción de β A daña a las mitocondrias causando disfunción de los complejos mitocondriales I y IV, que dan lugar a una sobreproducción de ERO y el agotamiento de adenosina trifosfato (ATP). Una menor disponibilidad de ATP en las neuronas puede conducir a la disfunción de la neurotransmisión y a la alteración del transporte axonal, provocando trastornos en la dinámica de la mitocondria. Asimismo el agotamiento de ATP causa la disfunción de los canales iónicos de la mitocondria que permiten mantener un equilibrio de iones en el citosol de la misma. También se producen daños a nivel de la cadena de transporte de electrones, interrumpiendo la fosforilación oxidativa y asimismo causando daño de la membrana debido a la peroxidación de lípidos y la activación de la muerte celular (apoptosis) (Luque-Contreras et al. 2014).

La acumulación de ERO daña a distintos tipos de moléculas, incluyendo lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Las células poseen una red compleja de mecanismos de defensa para neutralizar la acumulación excesiva de ERO, aun así existen ciertos tejidos, especialmente el cerebro, que son vulnerables al estrés oxidativo debido a su elevado consumo de oxígeno y la consiguiente generación de grandes cantidades de ERO. El cerebro, en comparación con otros tejidos, tiene una baja actividad de las enzimas antioxidantes tales como el glutatión peroxidasa y la catalasa. Asimismo, contiene concentraciones elevadas de ácidos grasos poliinsaturados tales como el Ω -3 y el Ω -6 que son altamente susceptibles a la peroxidación lipídica y que son componentes fundamentales de las neuronas, de sus membranas celulares y su pérdida afecta al funcionamiento global de las funciones del sistema nervioso (Simoncini et al. 2015).

1.2.8 Hipótesis alternativas

En los últimos años, las hipótesis dominantes han sido las mencionadas con anterioridad. Sin embargo, frente a la ausencia de resultados positivos en el campo de las terapias basadas tanto en la hipótesis amiloide como en la colinérgica, los investigadores se han interesado en las relaciones existentes entre el metabolismo energético y la forma esporádica de la EA. Numerosos estudios tanto experimentales como en humanos, han provisto evidencias convincentes de que la EA esporádica de aparición tardía podría ser una enfermedad metabólica, donde el cerebro pierde la capacidad de utilizar la glucosa de manera eficiente para producir energía (de la Monte 2014; Merlo et al. 2010; Verdile et al. 2015).

1.2.9 Síndrome metabólico, obesidad y Alzheimer

La patogénesis del síndrome metabólico es compleja, aun así, una característica remarcable es el aumento de ERO. Los altos niveles de lípidos incrementan la lipoperoxidación disminuyendo así los sistemas antioxidantes, tales como la superóxido dismutasa y catalasa. La consecuencia de este proceso es un incremento del metabolismo oxidativo evidenciado en cerebros de personas con EA, los cuales muestran niveles altos de proteínas oxidadas, peroxidación lipídica y oxidación del RNA y DNA (Luque-Contreras et al. 2014). La obesidad es un factor de riesgo para la EA en la edad adulta. La lipólisis incrementada ocurre durante la obesidad y es la responsable parcial del incremento de ácidos grasos libres que incrementan a su vez las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La resistencia a la insulina también contribuye a este incremento. Otra condición dislipémica es la elevación de las LDL postprandiales o niveles bajos de HDL, asociados ambos con la EA (Merlo et al. 2010).

1.2.10 Adipoquinas y Alzheimer

Hay evidencias que explican una relación entre las adipoquinas y la EA. Las adipoquinas son citoquinas secretadas por el tejido adiposo y por lo tanto relacionado con la obesidad y el síndrome metabólico. Estas incluyen la leptina, la adiponectina, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucinas. Así como como la prolactina, una hormona proveniente de la glándula mamaria. La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que actúa como supresor del apetito y regula el gasto energético. En humanos se ha reportado que existe una correlación entre niveles elevados de leptina y la reducción en la incidencia de EA. Estudios experimentales con ratones con inhibición en los receptores de leptina mostraron alteraciones en la plasticidad sináptica y el aprendizaje espacial, mientras que el tratamiento con leptina aumentó la disolución de las placas β A así como una mejora general del estado cognitivo de los animales (Petrov et al. 2015).

1.2.11 Dislipemia y Alzheimer

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos pueden promover el desarrollo de la EA. El cerebro es rico en colesterol y evidencias de estudios, *in vitro* e *in vivo*, así como a partir de ensayos en humanos, indican que los niveles de colesterol afectan a la síntesis, a la disolución y toxicidad de las placas de β A (Petrov et al. 2015).

El cerebro contiene aproximadamente el 25% de colesterol del total corporal, presente en la mielina que forma la oligodendroglia o en la membrana plasmática de astrocitos y neuronas y se sintetiza *in situ* principalmente por astrocitos y oligodendrocitos. Una vez el colesterol es sintetizado, se transporta mediante lipoproteínas, similar a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) periférico, que contiene APOE como proteína principal. En cerebros *post-mórtem* afectados por la EA se han observado altos niveles de colesterol en las membranas celulares. La evidencia apoya una relación estricta entre la homeostasis del colesterol en el cerebro y la aparición de la EA. Los cambios de concentración de colesterol en los “rafts” lipídicos de las membranas pueden afectar al rendimiento de enzimas residentes en ella. La actividad de las enzimas sintetizadoras de β A como las β y las γ secretasas, se localiza en el “raft” lipídico ricos en colesterol, y es modulada de manera positiva si hay elevadas concentraciones de colesterol. Mientras que con las α secretasa ocurre lo contrario. Asimismo, se ha podido observar que una disminución del colesterol en las membranas provoca una disminución de β A. Es por esto que se sugiere que los niveles de colesterol en el cerebro influyen directamente en la formación de β A a través de la estimulación de la vía amiloidogénica. Se ha visto que el tratamiento con

estatinas reduce la síntesis de colesterol y por ende disminuyen las concentraciones de β A. Esta evidencia junto con la correlación positiva entre dislipemia en la edad adulta y la incidencia de la EA, han llevado a estudios retrospectivos, así como los ensayos clínicos para establecer la eficacia del tratamiento con estatinas para prevenir la EA (Merlo et al. 2010).

Se puede establecer una relación entre la dieta y la aparición o protección de las dislipemias. Dentro de los lípidos podemos encontrarnos diferentes clasificaciones dependiendo de su naturaleza bioquímica, como, por ejemplo, los ácidos grasos. Cuando se habla de ácidos grasos no hablamos de todo tipo de ácidos grasos como un único conjunto, sino de unos grupos específicos de ellos. Estos, son diferenciados por su estructura, es decir, por el número y disposición de sus saturaciones. Las 4 mayores categorías de ácidos grasos que provienen de nuestra ingesta dietética son las saturadas, trans, monoinsaturadas y las poliinsaturadas. Las principales fuentes de los ácidos grasos son tanto la vegetal como la animal. Aun así, en humanos, las semillas y los aceites vegetales son una buena fuente de 2 ácidos grasos esenciales, el α -linoleico (ω -6) y el α -linolenico (ω -3), los cuales son ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Estos son requeridos para un funcionamiento normal de la actividad fisiológica, y deben consumirse para mantener un buen estado de salud. La mayor parte de estos componentes ejercen de antioxidantes que pueden tener vínculo con la salud cerebral y la EA (Gillette-Guyonnet et al. 2013; Morris and Tangney 2014). Las grasas saturadas, por el contrario, no contienen doble enlace en su estructura y esto les confiere una resistencia a nivel estructural a temperatura ambiente, manteniéndose sólidas. Muchos alimentos de procedencia natural, tienen una composición que difiere entre ellos de ácidos grasos, pero en el caso de la carne y productos lácteos se sabe que contienen un alto porcentaje de este tipo de ácido graso. Finalmente, los ácidos grasos trans son producidos mediante el metabolismo microbiano en rumiantes o también pueden ser creados desde la industria mediante la hidrogenación de aceite vegetal. Los ácidos grasos trans confieren una mayor vida útil de los alimentos procesados además de generar un gusto y textura agradable al paladar. Sin embargo, son particularmente hipercolesterolémicas debido a que generan un incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un descenso de las HDL, además de demostrar mediante estudios epidemiológicos prospectivos que tienen relación con la aparición de la EA (Gillette-Guyonnet et al. 2013; Morris and Tangney 2014).

El aceite de palma, aplicado actualmente en la industria alimentaria se ha hecho espacio también debido a las mejoras en textura, olor y sabor neutral que proporciona a los alimentos. Las diferentes fracciones del aceite de palma se usan de manera distinta en la industria. Así, el aceite de palma se usa en frituras debido a que puede alcanzar temperaturas altas sin sufrir degradación (hasta 230 °C), mientras que las margarinas y la estearina de palma se utiliza en la comida como sustituto de mantequillas. En general, el aceite de palma se encuentra en una variedad considerable de alimentos (repostería industrial, dulces, pasteles, análogos de queso, patatas fritas, chocolate, galletas, aceites para freír, comida precocinada, helados, sopas instantáneas...). En la literatura científica se ha podido observar que las dietas que contienen cantidades elevadas de grasa de palma, determina un aumento de peso y acumulación lipídica en el hígado si lo comparamos con una dieta en la que los ácidos grasos consumidos en mayor parte son insaturados, como los que nos aporta el aceite de oliva. También se ha podido observar que a nivel del sistema nervioso central, dosis elevadas de aceite de palma inducen respuestas pro-inflamatorias y resistencia a la leptina, similar a dietas obesogénicas (Mancini et al. 2015).

1.2.12 Diabetes mellitus 2 y Alzheimer

Nuevos estudios tanto experimentales como en humanos, han provisto evidencia, de que la EA esporádica de aparición tardía podría ser una enfermedad metabólica, donde el cerebro pierde la capacidad de utilizar la glucosa de manera eficiente para producir energía y para responder a las señales críticas tróficas tales como la resistencia al factor de crecimiento insulínico (IGF). Las consecuencias moleculares y bioquímicas de la resistencia tanto a la insulina como al IGF son similares a las que ocurre en otros órganos y tejidos. Sin embargo, en el cerebro la disfunción de la señalización de la insulina compromete la supervivencia de las neuronas, la producción de energía y la plasticidad e integridad de la materia blanca (de la Monte 2014). Muchos estudios han arrojado luz sobre cómo la DM2 genera atrofia cerebral. Por ejemplo, estudios de la estructura cerebral mediante resonancia magnética, dejan entrever como la DM2 está asociada con la atrofia cerebral en regiones que están severamente afectadas en la EA, incluyendo el hipocampo (Verdile et al. 2015).

Evidencias recientes indican que la EA es una forma específica de diabetes cerebral. La conexión entre la diabetes y la EA fue identificada en el estudio Rotterdam (Ott A et al. 1996; Ott A et al. 1999), el cual revela que la diabetes incrementa el riesgo de demencia. Estudios epidemiológicos confirmaron esta asociación y demostraron que algunos parámetros metabólicos dañados, tales como la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, tienen una correlación positiva con el desarrollo de la EA en humanos (De Felice et al. 2014).

En tejidos periféricos la insulina se encarga de estimular la señalización del consumo de glucosa y de su metabolización después de cada ingesta (De Felice et al. 2014). Esta hipótesis ha permanecido durante años y se ha sugerido que la insulina solo actuaba a nivel periférico, hasta día de hoy, donde se ha podido observar que la insulina tiene funciones importantes en el cerebro, incluyendo funciones metabólicas, neurotróficas, neuromoduladoras y acciones neuroendocrinas. Estudios recientes han demostrado que la insulina y sus receptores se expresan de manera ubicua en el cerebro tanto como en los tejidos periféricos (Bedse et al. 2015). La presencia de receptores en distintas áreas del cerebro, se ha relacionado con la acción de la insulina en la regulación del desarrollo neuronal, de los niveles de glucosa, del peso corporal, de la conducta alimentaria y de los procesos cognitivos (De Felice et al. 2014; Bedse et al. 2015). Los receptores de insulina se expresan en poblaciones neuronales discretas en el sistema nervioso central. Dado que el hipocampo es un centro de integración crítica del aprendizaje y la memoria, se propone que los receptores de insulina faciliten la función cognitiva (Grillo et al. 2015).

Estudios clínicos han demostrado que la DM2 afecta al volumen hipocampal y perjudica el rendimiento basado en la memoria del hipocampo y que la insulina intranasal mejora la función cognitiva. Estos resultados apoyan la idea de que la insulina tiene propiedades de mejora cognitiva y que puede estar mediado a través de los receptores de insulina que se expresan en el hipocampo. Esta relación entre la actividad de los receptores de insulina y el rendimiento cognitivo también ha podido verse en modelos experimentales con DM2. Estos datos sugieren que la resistencia a la insulina es un factor clave en el déficit de neuroplasticidad mediada por la diabetes (Grillo et al. 2015). De esta manera se evidencia que los pacientes que presenten tanto diabetes del tipo 1 como del tipo 2 suelen presentar alteraciones estructurales en el cerebro, así como deficiencias cognitivas con riesgo de desarrollar el denominado trastorno metabólico cognitivo (también conocido como EA) como visión integradora de los mecanismos patogénicos comunes entre ambas patologías (de la Monte 2014; Formiga and Pérez-maraver 2014).

1.2.13 Fructosa y Alzheimer

La prevalencia y la incidencia de la DM2 han aumentado drásticamente en las últimas décadas con el incremento de la población con obesidad, debido al estilo de vida occidental, que se caracteriza por la falta de ejercicio físico y dietas que contienen alimentos refinados y con contenidos elevados de azúcares simples, sal, grasas y proteínas provenientes de carnes rojas, que contribuyen a desórdenes metabólicos (Fig. 3). Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1,5 mil millones de adultos tienen sobrepeso, alrededor de 500 millones presentan obesidad y 220 millones sufren DM2 (Okreglicka 2015). Esto, sumado a una esperanza de vida mayor, puede favorecer la aparición de nuevas complicaciones, como la demencia en personas ancianas, siendo la forma más común, la EA, en el 60-80% de todos los casos. Se ha propuesto que esta neuropatología aumente desde los 35.6 millones de personas detectadas en el 2010 a 115,4 millones en el 2050 siendo el riesgo mucho más alto en personas que presenten DM2 (50%-150%). Además, en la actualidad los medicamentos disponibles como la memantina e inhibidores de la AchE, sólo son capaces de retardar los síntomas de la pérdida cognitiva, pero no de curarla (Li et al. 2015).

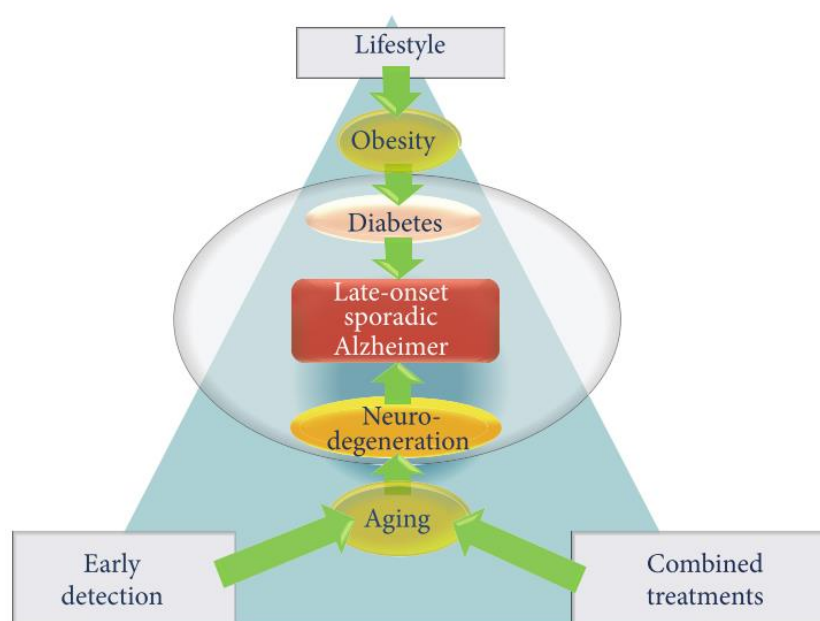


Figura 3: Las futuras estrategias en el tratamiento de la forma esporádica tardía de la (Folch et al. 2016).

Por otro lado, un estilo de vida no saludable en la que se consumen alimentos que tienen una alta cantidad de azúcares simples son prototipos de alimentos con altos índices glicémicos, consumidos en grandes cantidades en todo el mundo. Los productos que contienen fructosa son los preferidos tanto por los consumidores como por los cocineros incluso por encima de los que solo contienen glucosa. Esto es debido a que la fructosa de manera intrínseca es más dulce y tiene una característica que mejora la textura y la apariencia de los alimentos que han sido cocinados. Como consecuencia, los jarabes de fructosa y de maíz están presentes en muchas bebidas (tales como refrescos, bebidas deportivas y bebidas energéticas) y en alimentos (snacks, salsas y carnes procesadas) que son altamente consumidos en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo. El consumo elevado de estos alimentos no solo causa a largo plazo resistencia a la insulina y dislipemias si no que se ha podido observar que una alta ingesta de fructosa puede incrementar la energía y los niveles de péptidos orexigénicos en el hipotálamo (Moreira 2013). Por otra parte, meta-análisis revelan la asociación entre la ingesta de fructosa y el aumento del colesterol total así como de LDL (Zhang et al. 2013). La composición similar del jarabe de maíz alto en fructosa con la sacarosa, hacen pensar que son seguros y que se metabolizarán de la misma manera. Aun así, la fructosa no estimula directamente la secreción de la insulina y tiene un índice glicémico más bajo, lo cual da como resultado niveles de azúcar plasmáticos menores en personas sanas y en personas que presentan DM2.

Como resultado, la fructosa se ha aceptado como un componente de la dieta beneficioso y es recomendado como edulcorante para personas que presentan diabetes y también en productos bajos en calorías. Aun así, la diferencia entre ambos azúcares reside en su metabolismo. Los alimentos con alta concentración de fructosa reducen la circulación tanto de insulina como leptina en mujeres. Como contrapartida, la sacarosa incrementa la insulina y la leptina en la circulación lo que disminuye la sensación de hambre, ayudando a parar la ingesta de comida. Así pues, se ha podido observar que el nivel de saciedad con la fructosa es menor que con la ingesta de sacarosa o glucosa pudiendo finalmente, ayudar al incremento de peso. Esto podría conducirnos al consumo excesivo actual que hay de bebidas edulcoradas con fructosa y su implicación en el incremento de la obesidad a nivel mundial (Hutter et al. 2015; Lakhan and Kirchgessner 2013).

Esto nos plantea una nueva hipótesis y es establecer la relación entre la ingesta de este tipo de alimentos en un contexto de occidentalización de la dieta y el incremento del riesgo de padecer EA en un futuro.

1.3 Desórdenes metabólicos y pérdida cognitiva: JNK-1 como nexo y diana de futuras terapias

La obesidad provoca la aparición de procesos inflamatorios, asociados a un incremento del TNF α , responsables de la activación de la vía de otra molécula la c-Jun-N-terminal-cinasa (JNK-1), nexo en todos los procesos y que se produce en un contexto de DM2. La JNK-1 activada produce la fosforilación de los receptores de insulina en los residuos de serina (IRS-1pSer), provocando un bloqueo de la señalización de la insulina en la célula e induciendo resistencia periférica de la misma (Fernández-Veledo et al. 2009). La JNK-1 también es activada a través del daño sufrido en la mitocondria, como consecuencia del estrés oxidativo generado tanto en la obesidad como en el síndrome metabólico. A nivel nuclear la JNK-1 puede determinar la expresión de mensajeros RNA de PPA y de PS1, generando la activación de la vía amiloidogénica y provocando la aparición de β A. También promueve la fosforilación de las proteínas Tau, generando NFTs y promueve la expresión de genes que inducen a procesos inflamatorios y a la apoptosis celular (Petrov et al. 2015).

De la misma manera que se ha demostrado que los oligómeros solubles de β A favorecen la activación aberrante de la vía de TNF- α /JNK1 y la inhibición de IRS-1 en las neuronas de hipocampo de roedores y de monos *cynomolgus*, después de administrar oligómeros solubles de β A intra-ventricularmente (Lourenco et al. 2013). Teniendo en cuenta todos estos datos explicados anteriormente, vemos que la JNK1 es el nexo entre trastornos metabólicos periféricos y la EA. Es por eso que las investigaciones actuales proponen como objetivo, inhibir la JNK-1 utilizando nuevos fármacos que están en fase de desarrollo.

1.4 Potenciales interacciones entre dieta y el desarrollo de la EA

Como se ha podido observar, estudios recientes evidencian la relación entre nuevos modelos alimentarios y la EA esporádica de aparición tardía. Por ello, cabe destacar la importancia de una alimentación saludable en todas las etapas de la vida.

En el estudio PrediMed se ha podido comprobar que la dieta mediterránea tiene mayores beneficios comparado con otros enfoques dietéticos como la reducción de grasas de la dieta a la hora de reducir el peso corporal y el perímetro de la cintura. Los componentes de la dieta mediterránea que se asocian con dichos resultados son el bajo consumo de productos cárnicos, el alto consumo de verduras, frutas y frutos secos, legumbres, pescado y aceite de oliva. El pescado, contiene nutrientes beneficiosos que ayudan a mantener la salud mental y a retrasar la aparición de la EA (Estruch et al. 2013; Gu et al. 2015; Y Gu et al. 2010). Los Ω -3, procedentes en este caso tanto del pescado azul como de los frutos secos, promueven el aumento de neuritas, la sinaptogénesis y la neurogénesis además de proporcionar protección contra la inflamación, la aterosclerosis y procesos de trombosis. La vitamina D, protege de los procesos biológicos asociados con la EA, incluyendo la deposición de placas de β -amiloide y la inflamación. Diversos estudios han demostrado también que las vitaminas del complejo B incluyendo la vitamina B6, B12 y B9 juegan un papel importante en el retraso de la atrofia cerebral, reduciendo los niveles de homocisteína de la circulación, así como el papel antioxidante de la vitamina E (Estruch et al. 2013; Gu et al. 2015; Y Gu et al. 2010). La dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra previene la acumulación de grasa abdominal (obesidad central) comparándola con una dieta baja en grasas, la cual no obtiene resultados. Además, los pacientes que presentan DM2 tienden a una bajada de peso más uniforme y constante gracias a las grasas monoinsaturadas de dicha dieta. Las frutas, verduras y semillas de la dieta mediterránea también contienen minerales, polifenoles y otras sustancias fitoquímicas que combaten el estrés oxidativo, la inflamación y la resistencia a la insulina. El aceite de oliva virgen extra junto con los frutos secos, demuestran efectos antiinflamatorios y antioxidantes potentes. Muchos de los componentes de la dieta mediterránea, también son beneficiosos en términos de metabolismo de la glucosa, reduciendo el riesgo de diabetes (Babio et al. 2014).

Por ello, cabe destacar la importancia de los patrones dietéticos en la reducción de la EA espontánea de aparición tardía. En particular, la creciente evidencia de patrones dietéticos tales como la dieta Mediterránea que han sido asociados con un menor riesgo de desarrollo de la EA (Barnes and Yaffe 2013).

Conclusiones

- La EA es una enfermedad que se estima que aumente en número en los próximos años. Sin embargo, conociendo las principales hipótesis y las terapias existentes, aún no se ha podido observar mejoría en las personas que presentan EA.
- Debido a la ausencia de resultados positivos en las terapias actuales para la EA, diversos equipos de investigación han focalizado la atención hacia los desórdenes metabólicos como posible diana terapéutica para la EA, proveyendo de nuevas investigaciones y nueva base científica.
- Desórdenes metabólicos como la dislipemia, la obesidad, el síndrome metabólico y la DM2 pueden estar relacionados con la aparición de la EA en su forma esporádica y de aparición tardía tal y como han mostrado los estudios científicos mencionados anteriormente. Pudiendo enlazar la EA con los nuevos estilos de vida y alimentación adoptados por la población a nivel mundial.
- Una educación nutricional correcta y adaptada a cada paciente en el contexto actual, puede mejorar la salud e incluso prevenir enfermedades como la obesidad, las dislipemias, la DM2 el síndrome metabólico y la EA. Mejorando los hábitos alimentarios de los pacientes y reconduciendo la alimentación, hacia la dieta mediterránea en nuestro caso, podemos mejorar su salud y, por lo tanto, alargar sus años de vida haciendo que estos sean de calidad.

Bibliografía

- Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, Bulló M, et al. PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*. 2014 Nov 18;186(17):E649-57. doi: 10.1503/cmaj.140764.
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep; 10(9):819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
- Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current Knowledge. *Front Neurosci*. 2015 Jun 16;9:204. doi:10.3389/fnins.2015.00204.
- Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:381-405. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135932.
- Cochran JN, Hall AM, Roberson ED. The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology. *Brain Res Bull*. 2014 Apr; 103: 18-28. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.12.004.
- Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Nieto-Vazquez I, Lorenzo M. c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor-alpha induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver X receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3583-93. doi: 10.1210/jc.2009-0558.
- De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease?. *Alzheimers Dement*. 2014 Feb; 10(1Suppl): S26-32. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.004.
- De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease?. *Alzheimers Dement*. 2014 Feb;10(1 Suppl): S26-32. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.004.
- De la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec; 24(12):1954-60. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.008.
- Dumas JA, Newhouse PA. The cholinergic hypothesis of cognitive aging revisited again: cholinergic functional compensation. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Aug; 99(2): 254-61. Doi: 10.1016/j.pbb.2011.02.022.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
- Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sánchez-López E, García ML, Olloquequi J et al. Current Research Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Treatment. *Neural Plast*. 2016; 2016:8501693.
- Formiga F, Pérez-Maraver M. Type 3 diabetes mellitus. The revival of inhaled insulin?. *Endocrinol Nutr*. 2014 Apr;61(4): 173-5. doi: 10.1016/j.endonu.2014.03.001.
- Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):738-55. doi: 10.1111/bcp.12058.

- Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, Wrihten SA, Green AJ, Wilson SP, Sakai RR, et al. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes*. 2015 Nov;64 (11): 3927-36. doi: 10.2337/db15-0596.
- Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol*. 2010 Jun;67(6):699-706. doi: 10.1001/archneurol.2010.84. Epub 2010 Apr 12. PubMed PMID: 20385883; PubMed Central PMCID: PMC3029147
- Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, Manly JJ, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*. 2015 Nov 17;85(20):1744-51. doi:10.1212/WNL.0000000000002121
- Hutter N, Baena M, Sangüessa G, Dávalos A, Latasa MJ, Escolà-Gil JC, Sánchez RM, et al. Liquid fructose supplementation in LDL-R^{-/-} mice fed a western-type diet enhances lipid burden and atherosclerosis despite identical calorie consumption. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015 Oct; (9): 12-1. doi:10.1016/j.ijcme.2015.10.00.
- Lakhan SE, Kirchgessner A. The emerging role of dietary fructose in obesity and cognitive decline. *Nutr J*. 2013 Aug 8;12:114. doi: 10.1186/1475-2891-12-114.
- Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging*. 2015 Mar 10;10:549-60. doi: 10.2147/CIA.S74042.
- López-González I, Schlüter A, Aso E, García-Esparcia P, Ansoleaga B, Llorens F, Carmona M, et al. Neuroinflammatory signals in Alzheimer disease and APP/PS1 transgenic mice: correlations with plaques, tangles, and oligomeric species. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015 Apr;74(4): 319-44. doi: 10.1097/NEN.0000000000000176.
- Lourenco MV, Clarke JR, Frozza RL, Bomfim TR, Forny-Germano L, Batista AF, Sathler LB, et al. TNF- α mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's β -amyloid oligomers in mice and monkeys. *Cell Metab*. 2013 Dec 3;18(6):831-43. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.002.
- Luque-Contreras D, Carvajal K, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Campos-Peña V. Oxidative stress and metabolic syndrome: cause or consequence of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:497802. doi: 10.1155/2014/497802.
- Mancini A, Imperlini E, Nigro E, Montagnese C, Daniele A, Orrù S, Buono P. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. *Molecules*. 2015 Sep 18;20(9):17339-61. doi: 10.3390/molecules200917339.
- Merlo S, Spampinato S, Canonico PL, Copani A, Sortino MA. Alzheimer's disease: brain expression of a metabolic disorder?. *Trends En*
- Moreira PI. High-sugar diets, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Jul;16(4):440-5. doi: 10.1097/MCO.0b013e328361c7d1.
- Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*. 2014 Sep;35 Suppl 2: S59-64. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038.

- Okreglicka K. Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(2):97-105.
- Orta-Salazar E, Cuellar-Lemus CA, Díaz-Cintra S, Feria-Velasco AI. Cholinergic markers in the cortex and hippocampus of some animal species and their correlation to Alzheimer's disease. *Neurologia.* 2014 Oct; 29(8):497-503. doi: 10.1016/j.nrl.2012.10.007.
- Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MMB. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996; 39:1392–7.
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53:1937–42.
- Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetic susceptibility to Alzheimer disease. *Trends Genet.* 1995 Dec; 11 (12): 504-8.
- Pedrós I, Petrov D, Artiach G, Abad S, Ramon-Duaso C, Sureda F, Pallàs M, et al. Adipokine pathways are altered in hippocampus of an experimental mouse model of Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2015 Apr; 19(4):403-12.
- Petrov D, Luque M, Pedrós I, Ettcheto M, Abad S, Pallàs M, Verdaguer E et al. Evaluation of the Role of JNK1 in the Hippocampus in an Experimental Model of Familial Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2015 Nov 12
- Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease?. *Neurología.* 2015 Sep 15. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.010.
- Rosales-Corral S, Tan DX, Manchester L, Reiter RJ. Diabetes and Alzheimer disease, two overlapping pathologies with the same background: oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 985845. doi: 10.1155/2015/985845.
- Simoncini C, Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Siciliano G, Bonuccelli U, Mancuso M. Alzheimer's pathogenesis and its link to the mitochondrion. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:803942. doi: 10.1155/2015/803942.
- Sorrentino P, Iluliano A, Polverino A, Jacini F, Sorrentino G. The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. *FEBS Lett.* 2014 Mar 3; 588(5):641-52.
- Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2015 Dec; 84: 22-38. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.008
- Wong CW, Quaranta V, Glenner GG. Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Dec; 82(24):8729-32.
- Zhang YH, An T, Zhang RC, Zhou Q, Huang Y, Zhang J. Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr.* 2013 Sep; 143(9):1391-8. doi: 10.3945/jn.113.175323.

Abreviaciones

EA: Enfermedad de Alzheimer

PPA: Proteína precursora de amiloide

PS1: Presenilina 1

PS2: Presenilina 2

NFTs: Nódulos neurofibrilares

A β : Beta-amiloide

ChAT: acetiltransferasa

AChE: acetilcolinesterasa

ERO: Especies reactivas al oxígeno

GSH: Tri péptido glutatión

NADPH: Nicotidamida adenina dinucleótido fosfato

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

ATP: adenosina trifosfato

FNT- α : Factor de necrosis tumoral alfa

LDL: Lipoproteínas de baja densidad (Low density lipoprotein)

HDL: Lipoproteínas de alta densidad (High density lipoprotein)

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad (Low density lipoprotein)

IFG: Factor de crecimiento insulínico

JNK-1: c-jun-N-terminal-cinasa

IRS-1pSer: residuos de serina