
**EL PAPEL DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES
EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER**

SAMIRA CANDELARIA PLASENCIA GARCÍA

CONVOCATORIA JUNIO 2022

Tutor: Ángel Acebes Vindel

Departamento de Ciencias Médicas Básicas

Área de Fisiología

Sección de Medicina

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Abstract	3
3. Introducción	
3.1. Concepto y breve historia de la Enfermedad de Alzheimer	4
3.2. Epidemiología y Fisiopatología.....	4
3.3. Enfermedad de Alzheimer en Canarias	8
3.4. Tratamiento actual en la Enfermedad de Alzheimer	9
3.5. Obesidad	10
3.5.1. Obesidad infantil en España y Canarias	11
3.6. Diabetes	12
3.6.1 Diabetes en España y Canarias	12
4. Objetivos	13
5. Material y métodos	13
6. Resultados	14
6.1. Relación entre Obesidad y Alzheimer	14
6.2. Relación entre Diabetes y Alzheimer	16
6.3. Relación entre la combinación de obesidad y diabetes como factor de riesgo para el Alzheimer	18
7. Discusión	19
8. Conclusión	21
9. Bibliografía consultada	22

1. RESUMEN

La obesidad y la diabetes cada vez cobran más importancia a nivel mundial, sobre todo en el mundo occidental. Además, se ha documentado exhaustivamente una elevada correlación entre estas dos afecciones y la Enfermedad de Alzheimer (EA), patología neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de memoria y del lenguaje, y de un deterioro cognitivo. Esta asociación se acentúa aún más en nuestra Comunidad Autónoma, donde las cifras de obesidad y diabetes superan la media nacional. Ambas afecciones se relacionan con factores tanto modificables (dieta y actividad física) como no modificables (genética). En la actualidad existen algunos tratamientos paliativos, pero ninguno curativo para la EA, siendo su prevalencia un problema sanitario mayor en nuestra sociedad. En este Trabajo de Fin de Grado se han detallado las evidencias científicas que hasta el momento relacionan la obesidad, la diabetes y la combinación de ambos factores en la patología de la Enfermedad de Alzheimer.

2. ABSTRACT

Obesity and diabetes are both chronic disorders that are on the rise worldwide. In addition, a high correlation between these two conditions and Alzheimer's disease (AD) has been extensively documented. AD is a neurodegenerative pathology characterized by loss of memory, language, and cognitive impairment. This association is even more accentuated in Canary Islands, where data for obesity and diabetes prevalence exceed the national average. Both conditions are related to both modifiable factors (diet and physical activity) and non-modifiable factors (genetics). Currently, there are some palliative treatments, none of them being curative for AD, a major health problem in our society. Scientific evidence correlating obesity, diabetes, and the combination of both factors in the neuropathology of AD has been the aim of this TFG.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. CONCEPTO E HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los antecedentes de la Enfermedad de Alzheimer (EA) se remontan a 1906, cuando el neuropatólogo y psiquiatra Alois Alzheimer (1864-1915) describió la enfermedad en la paciente Aguste Deter (1850-1906) en el Hospital de Frankfurt (Alemania). La paciente, tras comenzar con un delirio celotípico (síndrome psicótico caracterizado por una creencia en la infidelidad del cónyuge), sufrió pérdida de memoria, alucinaciones, desorientación espaciotemporal, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno del lenguaje. Tras su fallecimiento, Alzheimer estudió su cerebro describiendo placas seniles, ovillos neurofibrilares, y cambios arterioscleróticos cerebrales (1).

3.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El aumento de la longevidad y la esperanza de vida de la población ha provocado una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y neurodegenerativas, así como un aumento de morbilidad en edades avanzadas. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó, en el año 2020, que aproximadamente 50 millones de personas sufren demencia, siendo la EA el tipo de demencia más común (60-70%), con un aumento de cerca de 10 millones de nuevos casos al año (OMS) y una estimación futura de 75 millones de pacientes en 2030 (2, 3). También constituye la séptima causa de muerte a nivel mundial, siendo una de las más costosas para los servicios de salud pública y un problema asistencial de primer orden para la sociedad. En España existen en la actualidad más de 700.000 afectados, y para el año 2050 está previsto que esta cifra se duplique (3). Dicho aumento en la prevalencia de la EA hace que el coste económico para la sociedad sea muy elevado en un futuro próximo, pues según una estimación de la organización *Alzheimer's Disease International*, el coste global fue de 818.000 millones en 2015 (4). A continuación, se muestra el número de muertes por EA en España entre 2006-2018 (Gráfico 1):

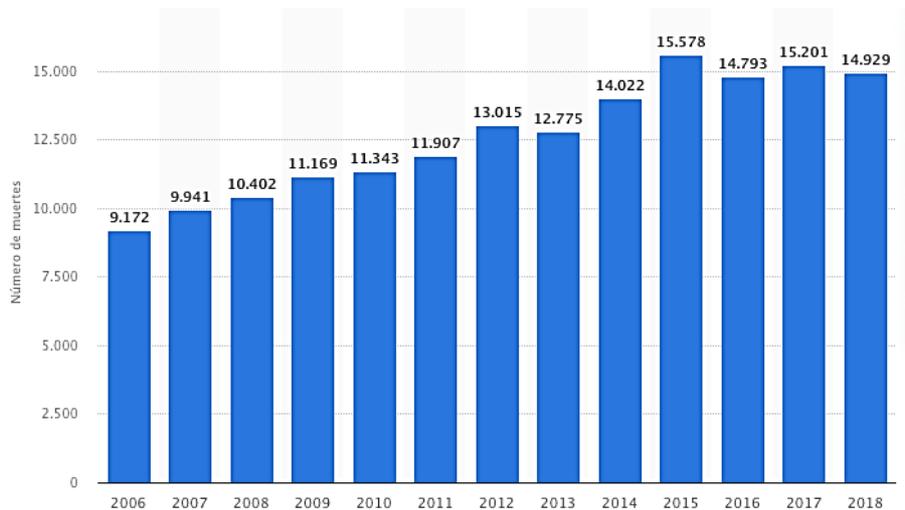


Gráfico 1. Número de muertes por EA en España 2006-2018 (5).

Año	Hombre	Mujer	Total
2011	35.862	81.244	117.106
2012	61.652	137.936	199.587
2013	85.205	195.111	280.316
2014	87.597	200.093	287.690
2015	108.199	241.157	349.356
2016	131.683	296.081	427.764
2017	136.289	305.623	441.912

Tabla 1. Evolución de casos registrados de personas con Demencia (CIAP2 P-70) entre 2011-2017 en la BDCAP según sexo. Fuente: Elaborado por CEAFA a partir de la Base de Datos de Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). Ministerio de Sanidad. Datos del año 2017.

Franja de edad	Personas registradas en la BDCAP con Demencia	Población	Prevalencia sobre población	Estimación según índices prevalencia
40-65 años	13.541	13.647.258	0,05%	6.824
65-69 años	14.870	2.370.045	1,07%	25.359
70-74 años	35.577	2.058.779	3,40%	69.998
75-79 años	64.576	1.537.204	6,90%	106.067
80-84 años	116.938	1.450.915	12,10%	175.561
85-89 años	121.729	918.984	20,10%	184.716
90 y +	73.843	495.214	39,20%	194.124
Total	441.074	22.478.399	3,4%	762.649

Tabla 2. Casos registrados de personas con Demencia en 2017 en la BDCAP según edad, puestas en relación con los índices de prevalencia establecidos en el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Fuente: Elaborado por CEAFA a partir de la Base de Datos de Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). Ministerio de Sanidad. Datos del año 2017. Correlación con índices de prevalencia recogidos en el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Datos de población INE 2017.



Figura 1. Distribución territorial de los casos registrados de personas con demencia en 2017 en la BDCAP según Comunidad Autónoma. Porcentaje total respecto al total de su población. Fuente: Elaborado por CEAFA a partir de la Base de Datos de Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). Ministerio de Sanidad. Datos 2017. Correlación con Datos de población INE 2017.

Fisiopatológicamente, la EA se caracteriza por la presencia de dos lesiones específicas: placas amiloides y ovillos neurofibrilares, además de daño y pérdida neuronal, disfunción sináptica y atrofia cerebral (Figura 2) (6, 7).

- **Placas amiloides.** Son depósitos formados por fragmentos insolubles del péptido β amiloide (β A) junto con una mezcla de restos de proteínas, neuronas u otras células nerviosas. El péptido β A tiene varias isoformas, y las relacionadas con la EA son la β A40 y la β A42 (8-11).

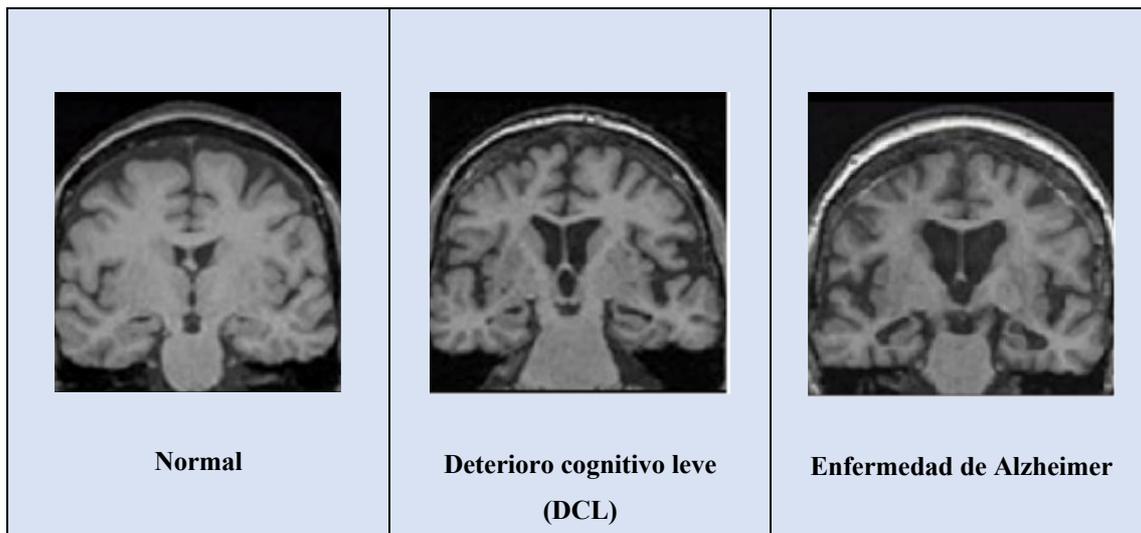


Figura 2. Atrofia cerebral en la EA. Comparación de la atrofia cerebral en cerebro sano, en deterioro cognitivo leve (DCL), y en la Enfermedad de Alzheimer. Fuente: Javier Chapa Dávila. “Neuroimagen en Enfermedades Neurodegenerativas” www.medicinaysaludpublica.com; 26 julio, 2018.

- **Ovillos neurofibrilares.** La proteína Tau se asocia a los microtúbulos y su función es favorecer el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos, para su unión a la tubulina (12,13). Para ello, son necesarias una serie de modificaciones que dan lugar a la proteína Tau fosforilada. No obstante, en ocasiones se da una hiperfosforilación anómala y formación de ovillos neurofibrilares, agregados de la proteína Tau en el interior de las neuronas que producen una alteración del funcionamiento normal y un bloqueo del transporte de nutrientes y moléculas esenciales (10).

Estas alteraciones se observan años antes de la manifestación de los síntomas, por ello se habla de que la EA es una enfermedad de progresión lenta, y presenta tres fases (tabla 3):

Fases Enfermedad de Alzheimer	
Fases	Características
1. Fase preclínica	Producida 5-20 años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos donde se dan cambios a nivel neuronal y bioquímico, pero sin observación de síntomas. No obstante, se detectan alteraciones en los biomarcadores (BA y Tau).
2. Fase prodrómica o de deterioro cognitivo leve (DCL)	Continúan los cambios en biomarcadores y el paciente presenta disminución de la habilidad cognitiva. Los enfermos mantienen la autonomía, y algunas de las manifestaciones son: pérdida de memoria, del lenguaje, o de la atención.
3. Fase clínica	Los síntomas de la enfermedad avanzan incapacitando al paciente, que termina por no poder desarrollar su vida de forma independiente, y fallece en un periodo medio de 5-10 años desde el inicio de la fase clínica.

Tabla 3. Fases de la Enfermedad de Alzheimer (14, 15).

3.3. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN CANARIAS

Un estudio realizado en Canarias sobre la evolución de la mortalidad por EA ha mostrado que durante 2014 se registraron 392 defunciones, siendo la novena causa de muerte de la población en Canarias (16). Excepto por ese año, no se dispone de datos epidemiológicos en la población canaria actual. Sin embargo, se puede acceder al número de recetas de IACE (Inhibidores de la acetilcolinesterasa) o memantina en el Servicio Canario de Salud (SCS) del año 2017. Haciendo este análisis, se ha detectado que el consumo de ambos fármacos en 2017 fue superior en Canarias respecto al resto de España: 9.355 tratados con IACE, y 1.947 con memantina. Sin embargo, el estudio solo incluye la prescripción de fármacos con cargo al SCS, por lo que esta estimación podría estar infravalorada (17).

3.4. TRATAMIENTO ACTUAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento que evite la muerte o el daño neuronal masivo debido a la EA, pero existen tratamientos no farmacológicos para enlentecer la progresión, consistentes en terapias favorecedoras de la cognición. En este momento, solo están aprobadas las siguientes opciones de tratamiento terapéutico y paliativo (tabla 4):

TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LA EA	
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICAE)	Tacrina, donepezilo, galantamina, y rivastigmina
Antagonista de los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA)	Memantina

Tabla 4. Medicamentos para el tratamiento paliativo contra la EA (18).

Además, en 2021 se aprobó por la *Food and Drug Administration* (FDA) el aducanumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el péptido β A. Los análisis bioquímicos y estructurales revelan que aducanumab ejerce su efecto uniéndose al extremo N-terminal del péptido β A en una conformación extendida. Se vio que las placas amiloides disminuyeron significativamente después del tratamiento con aducanumab en pacientes con EA prodrómica o leve con patología $A\beta$ cerebral (19, 20).

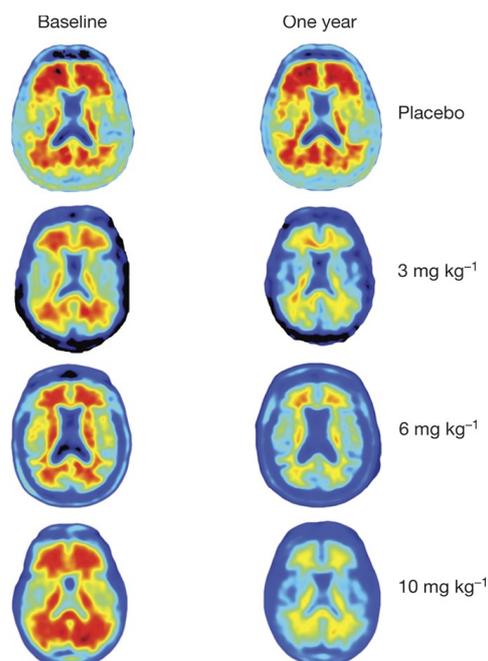


Figura 3. Reducción de la placa amiloide con aducanumab: ejemplo de imágenes PET amiloide al inicio y en la semana 54 (19).

3.5. OBESIDAD

La obesidad es una afección compleja, crónica y multifactorial con acumulación anormal de grasa en tejidos y órganos que induce efectos negativos en la salud humana (21). Siguiendo las estimaciones, en 2030, un 40% de la población mundial tendrá sobrepeso y más de una quinta parte padecerá obesidad (22). Según la Encuesta Europea de Salud realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE), los datos obtenidos para mayores de 18 años en España en el año 2020 fueron (tabla 5):

Sexo	% Obesidad
Hombres	16,5%
Mujeres	15,5%

Tabla 5. Porcentaje de obesidad en población española según sexo. Fuente: INE (Instituto Nacional de Estadística).

En cuanto al sobrepeso, los datos obtenidos fueron los siguientes (tabla 6):

Sexo	% Sobrepeso
Hombres	44,9%
Mujeres	30,6%

Tabla 6. Porcentaje de sobrepeso en población española según sexo. Fuente: INE (Instituto Nacional de Estadística).

Haciendo referencia a la Comunidad Autónoma de Canarias, el 23,1% de la población presenta obesidad y un 35,1% sobrepeso, por encima de la media nacional (22% de obesidad y 31,6% de sobrepeso) (Sociedad Española de Cardiología).

Otro factor interviniente en la obesidad es el sedentarismo: la Encuesta Europea de Salud (2020) revela que un 46,5% y 54,8% de hombres y mujeres de nuestro país no realiza ejercicio diario.

3.5.1. OBESIDAD INFANTIL EN ESPAÑA Y CANARIAS

Los niños con obesidad o sobrepeso presentan mayores posibilidades de padecer enfermedades a edades tempranas y un mayor riesgo de ser obesos en la edad adulta (23, 24). España participa en el estudio ALADINO (Alimentación, Actividad física, Desarrollo infantil y Obesidad), un estudio epidemiológico a nivel nacional e internacional de las medidas antropométricas de niños de 6-9 años. Los datos de este estudio (2019) revelan (tabla 7):

Sexo	% Sobrepeso	% Obesidad
Hombres	21,9%	19,4%
Mujeres	24,7%	15,0%

Tabla 7. Porcentaje de niños con obesidad y/o sobrepeso en España según sexo. Fuente: Estudio ALADINO.

Como es conocido, en la obesidad intervienen factores tanto modificables como no modificables. Algunos de los modificables son los hábitos dietéticos, la actividad física, el tiempo de pantalla y de sueño, y el entorno familiar (25, 26). Por el contrario, los factores no modificables son la herencia, el sexo y el peso al nacer (27). Según el estudio ALADINO, existe un mayor porcentaje de niñas que de niños sedentarios (25% vs 23%). En el mismo sentido, el tiempo de exposición a pantallas interviene en la obesidad infantil: el 26,3 % de los niños pasan dos o más horas viendo la televisión o usando dispositivos electrónicos entre semana. En relación con el entorno familiar, se observa una asociación con el nivel socioeconómico familiar (25, 28), siendo mayor el porcentaje de obesidad en las familias con bajos estudios y/o bajos ingresos (29). Canarias, junto con Andalucía, constituyen las dos Comunidades Autónomas con cifras más elevadas de obesidad infantil (30).

3.6. DIABETES

La diabetes constituye un trastorno metabólico complejo, caracterizado por un aumento en los niveles de glucosa en la sangre debido a una producción de insulina alterada por las células pancreáticas (Diabetes Tipo 1) o una respuesta a la insulina alterada (Diabetes Tipo 2) (31). Según la OMS, la prevalencia de la diabetes se ha duplicado desde 1980, y aproximadamente 422 millones de adultos padecían la enfermedad en 2014 a nivel mundial (32). Se habla de 3 tipos de diabetes (tabla 8):

Tipo de diabetes
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o DM juvenil o de inicio temprano
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o DM de inicio tardío
Diabetes tipo 3 (DM3)

Tabla 8. Tipos de Diabetes Mellitus (31).

La DM2 constituye una de las principales causas de morbilidad prematuras, y su incidencia aumenta con la edad (33). La DM2 se ha considerado también un factor de riesgo en la EA (ver más adelante).

3.6.1. DIABETES EN ESPAÑA Y CANARIAS

Los datos recogidos sobre diabetes en España en el año 2017 son los siguientes (tabla 9):

Edades	Hombres	Mujeres
25-34 años	0,36	0,99
35-44 años	2,07	1,1
45-54 años	4,68	3,21
55-64 años	15,05	7,37
65-74 años	24,92	18,01
75 y + años	24,92	24,22

Tabla 9. Porcentaje de población española con diabetes por grupos de edad. Fuente: Encuestas Nacionales de Salud del Ministerio de sanidad.

La prevalencia de diabetes en Canarias es la más alta de España, y en 2018 se registraron 10.773 nuevos casos (34).

4. OBJETIVOS

El objetivo fundamental de este Trabajo de Fin de Grado ha sido realizar una búsqueda bibliográfica para documentar y comprender la posible asociación entre la Enfermedad de Alzheimer con la obesidad y la diabetes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir con los objetivos de esta memoria, se han buscado referencias bibliográficas que aporten información clara y concisa sobre la temática del TFG. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda global de varias revisiones y posteriormente se buscaron los artículos científicos más relevantes en PubMed. Además, han sido consultadas páginas web e informes de organismos oficiales como la Organización Mundial de Salud (OMS) o el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, obesidad, diabetes.

6. RESULTADOS

6.1. RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y ALZHEIMER

Existen varias hipótesis para esclarecer las razones de la asociación entre obesidad y la EA:

1. Resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina se relaciona con una menor eliminación del péptido β A y una mayor acumulación de Tau. A continuación, se resumen los principales mecanismos que relacionan la resistencia a la insulina con la EA (tabla 10):

Mecanismos	Consecuencias
Deterioro de la función GLUT4	Déficit energético: deterioro de la memoria y la cognición; interrupción del citoesqueleto neuronal y conexión sináptica.
Cambios en las funciones de los receptores de insulina	Aumento de la activación de GSK-3 y fosfatasa: fosforilación tau, estrés oxidativo, neuroinflamación, señalización proapoptosis. Disminución del sustrato IR, actividad PI3K-Akt: reducción de la supervivencia neuronal y oligodendroglial, plasticidad neuronal, mantenimiento de la mielina. Reducción de la expresión génica sensible a la insulina: déficits en la acetilcolina y el metabolismo de la glucosa. Deterioro en la expresión génica tau: hiperfosforilación de tau que conduce al mal plegado del tau y agregación.
Déficit energético e hipometabolismo	Aumento del estrés del retículo oxidativo y endoplasmático, y disfunción mitocondrial con la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno) y RNS (especies reactivas de nitrógeno).
Aumento del estrés oxidativo, ROS y RNS	Producción dañada de ARN, ADN, proteínas y peroxidación lipídica, déficits de energía, muerte celular, aumento de la expresión de A β PP con deposición de A β 42 y fibrilización.
Hiper glucemia	Mejora la producción de AGE (producto final de glicación) y perjudica la expresión de RAGE (receptor de AGE): enfermedad microvascular con hipoperfusión cerebral, respuestas inflamatorias, deterioro en la eliminación de β A42 que conduce a la deposición de β A42.

Tabla 10. Resumen de los mecanismos que vinculan la resistencia a la insulina cerebral/IGF a la patología de la EA (35).

2. Relación con la inflamación sistémica. Las células microgliales, descritas por primera vez en 1932 por el Dr. Pío Del Río Hortega, son consideradas los macrófagos del cerebro. Son capaces de realizar fagocitosis y presentación de antígenos, convirtiéndose en la célula representante del sistema inmune en el SNC. Estas células pueden permanecer en estado inactivo, así como inducir su activación (36-38). Con la activación, también se induce la expresión de marcadores de superficie como el CMHII (complejo mayor de histocompatibilidad de clase II), la secreción de sustancias citotóxicas, y la liberación de una variedad de citoquinas y factores de crecimiento (39). Cuando ocurre una sobreactivación microglial, la liberación de factores citotóxicos y citoquinas pro-inflamatorias origina un fenómeno neuroinflamatorio, relacionado con la degeneración neuronal (39). Por lo tanto, se implica a las microglías y las citoquinas como agentes claves en el desarrollo de desórdenes neurodegenerativos tales como la EA (40).

3. Disminución de la leptina. La leptina es una hormona que promueve la reducción de la ingesta energética por medio de la señal de saciedad en el cerebro, y sus niveles correlacionan con la adiposidad a nivel plasmático, sobre el desarrollo cerebral y procesos como el aprendizaje y la memoria, y sobre las β secretasas (41, 42). Esta asociación se debe a que los receptores de leptina (LEPR) en las neuronas del hipocampo están asociados con las regiones somatodendríticas y sinápticas, lo que indica el papel de la leptina en la modulación de la función sináptica (43). Además, el aprendizaje y la memoria están modulados por la señalización JAK2/STAT5 (44), una vía sujeta a la regulación por la señalización del receptor de leptina en el hipocampo (45). Así, el tratamiento con leptina mejora el rendimiento del aprendizaje y la memoria en diferentes modelos (46, 47).

En el mismo sentido, existe una asociación entre el sedentarismo con la EA, corroborada con estudios donde se concluye que el ejercicio físico regular en personas mayores puede ser protector en la EA (48). Otra de las principales causas de obesidad es el consumo de alimentos altos en calorías, lejos de la dieta mediterránea (49). Así, existen estudios que relacionan la menor prevalencia de la EA en personas que consumen aceite de oliva

virgen extra (AOVE), y se propone su uso en la prevención y tratamiento de la enfermedad (50).

Para ver la importancia del estilo de vida se ha desarrollado el U.S. POINTER, un estudio intervencionista cuyo objetivo es comprobar si un cambio en el estilo de vida protege contra la pérdida de memoria en personas estadounidenses. Otro estudio en Finlandia, el Estudio Finlandés de Intervención Geriátrica para Prevenir el Deterioro y la Discapacidad Cognitiva (FINGER), descubrió que la combinación de ejercicio físico y cognitivo junto con dieta y actividad social protege la función cognitiva en adultos mayores sanos con mayor riesgo de pérdida significativa de memoria (51, 52).

Estudio FINGER	
Tipo de estudio	Intervencionista (ensayo clínico)
Inscripción estimada	1200 participantes
Asignación	Aleatorizado
Objetivo	Prevenir el deterioro cognitivo, la demencia, y la discapacidad en personas de 60-77 años con mayor riesgo de demencia.
Duración	2 años
Resultado	Los hallazgos a largo plazo sugieren que una intervención multidominio podría mejorar o mantener el funcionamiento cognitivo en personas mayores.

Tabla 11. Estudio FINGER (53).

6.2. RELACIÓN ENTRE DIABETES Y ALZHEIMER

Los trastornos metabólicos, incluida la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar demencia (54). Sin embargo, los mecanismos responsables de esta asociación son controvertidos a pesar de que se han estudiado varias hipótesis (tabla 12):

Hipótesis	Causa
Inflamación	La neuroinflamación cerebral constituye un factor relevante en la EA.
Dieta	La dieta mediterránea es antiinflamatoria. La dieta cetogénica mejora cambios neuropatológicos y bioquímicos en la EA. La restricción calórica es neuroprotectora en la memoria.
Microbiota intestinal	Los enfermos de EA presentan modificaciones en la diversidad o estructura de la microbiota intestinal (disbiosis), así como alteraciones en la composición del microbioma.

Tabla 12. Hipótesis que barajan la relación entre la diabetes y la Enfermedad de Alzheimer (55-58).

Más allá de las hipótesis señaladas, existe relación entre la DM2 y la eliminación de β A. En este sentido, la resistencia a la insulina podría contribuir a la acumulación tanto del péptido β A como de la proteína Tau (apartado 6.1) (41, 59). Además, un estudio llamado Maastricht muestra que los pacientes con DM2 tienen peores resultados en diferentes dominios cognitivos tales como la memoria, la velocidad de procesamiento, y la función ejecutiva (60). Dicha asociación se corrobora con diferentes estudios de cohortes poblacionales (54), como es el estudio de Rotterdam donde se muestra que existe un aumento de casi el doble de riesgo de demencia, principalmente EA (61). A partir de este estudio, otros han demostrado mayor riesgo de desarrollar demencia en personas con DM2 (62-65).

Numerosos trabajos indican la relación entre los trastornos metabólicos de carbohidratos, lípidos, y proteínas con la disfunción cerebral y deterioro cognitivo (28-31). Esta clasificación es debida a que en la EA se describe una disminución cerebral de insulina, del factor de crecimiento semejante a insulina (IGF-1), y de las actividades del receptor de insulina proporcionalmente a la severidad de la demencia (66). Estas evidencias hacen que se considere a la EA como un padecimiento neuroendocrino, y que algunos autores les otorguen el nombre de “Diabetes tipo 3” (67).

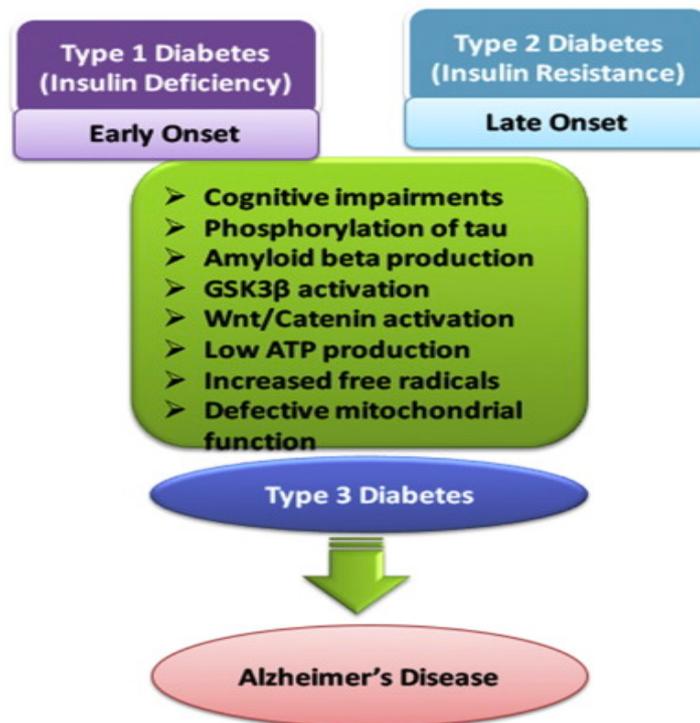


Figura 4. Relaciones entre los tipos de diabetes y la EA (36).

6.3. RELACIÓN ENTRE LA COMBINACIÓN DE OBESIDAD Y DIABETES COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL ALZHEIMER

Existe relación entre la obesidad y la diabetes puesto que el riesgo de DM2 aumenta proporcionalmente con la elevación del IMC (68). Es más, según la OMS, el 58% de casos mundiales de diabetes mellitus son atribuibles a un IMC elevado (69). De este modo, las evidencias científicas revelan que la obesidad, la diabetes, y el envejecimiento contribuyen a la susceptibilidad de padecer EA. Esta afirmación se corrobora con un estudio de metaanálisis donde se reportó que la obesidad y la diabetes aumentaron el riesgo de EA en personas mayores (Figura 7) (31, 70,71).

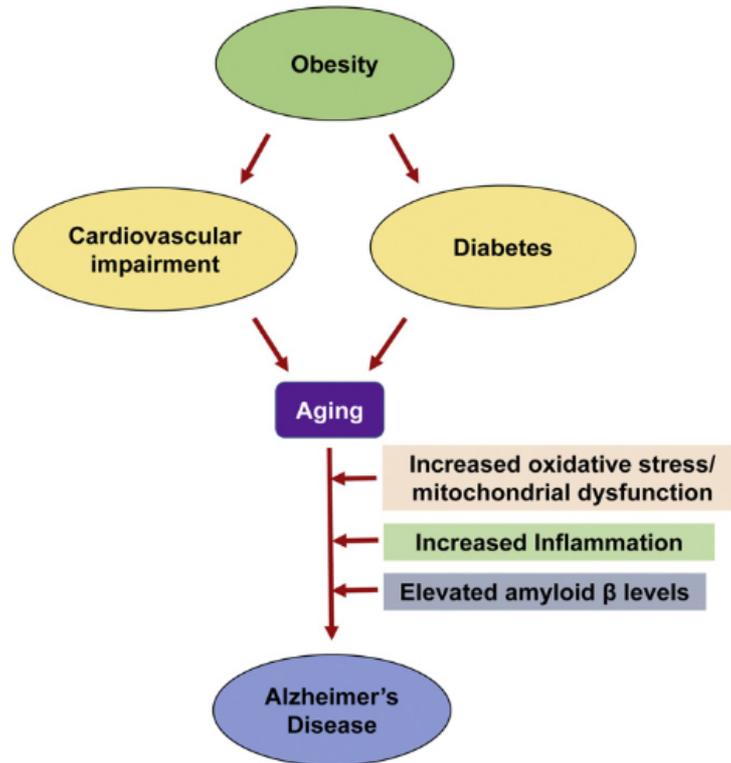


Figura 5. Relación de la obesidad y la diabetes con la Enfermedad de Alzheimer (31).

7. DISCUSIÓN

Durante los dos últimos años nos hemos enfrentado a la pandemia provocada por la COVID-19, en una situación sin precedentes. Por un lado, el gasto médico y asistencial asociado a esta crisis sanitaria ha sido desmesurado, y por el otro lado, se ha abandonado el cuidado de afecciones como la obesidad y la diabetes, objeto de este Trabajo de Fin de Grado.

Tal y como exponen las numerosas evidencias científicas detalladas en este TFG, existe una marcada correlación entre obesidad, diabetes y prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer. En este sentido, un cambio en el estilo de vida desde edades tempranas podría disminuir el riesgo de padecer Alzheimer. Esta afirmación se corrobora con el estudio FINGER, donde se expone que cambios en el estilo de vida protege frente a la pérdida de memoria. También será interesante analizar los resultados del estudio U.S. POINTER, para saber si modificaciones en el estilo de vida protegen contra la pérdida de memoria y la probabilidad de padecer EA (52). Merece especial consideración la obesidad infantil,

al constituir uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, cuyos datos sirven como reproche a los padres o tutores. Desafortunadamente, las dietas actuales en países mediterráneos están lejos del patrón de la dieta mediterránea tradicional, debido a la influencia de la cultura de influencia anglosajona.

Tal y como se expone en este TFG, se dispone de pocos fármacos para la EA, y ninguno evita la muerte o el daño neuronal. Por ello, además de la búsqueda incesante de fármacos curativos, se emplean tratamientos no farmacológicos con el objetivo de enlentecer la progresión de la enfermedad. De nuevo, se ha documentado que la dieta mediterránea, y sobre todo el AOVE son útiles en la prevención y tratamiento de la EA (50). Además de la dieta, es de especial importancia la incorporación de ejercicio físico diario, ya que presenta efectos positivos sobre la salud física y mental debido a la liberación de endorfinas. Asimismo, se ha comprobado que la actividad física se relaciona con una mejor función cognitiva.

Por último, es sumamente importante destacar que, ante la misma cantidad de neuropatología subyacente, independientemente de sus causas, como el papel de la obesidad y el de la diabetes documentadas en este TFG, no todas las personas manifiestan síntomas clínicos de demencia. Una de las hipótesis planteadas para explicar este hecho es el de la reserva cognitiva (RC) (72) o la capacidad del cerebro para tolerar mejor los efectos de una patología asociada a la demencia. La hipótesis plantea que personas con mayor RC muestran menos deterioro cognitivo y son capaces de tolerar grados más elevados de patología (42). Por lo tanto, ante la misma cantidad de neuropatología subyacente, algunas personas desarrollan una demencia tipo Alzheimer, y otras pueden fallecer sin manifestar sintomatología (72, 73). En este sentido, ejercitar la mente desde edades tempranas, hábitos de vida y alimentación saludables, evitar agentes tóxicos y la incorporación de ejercicio físico diario hacen que la reserva cognitiva y, por lo tanto, la capacidad de compensar el deterioro neurológico, sea mejor.

8. CONCLUSIÓN

A lo largo de esta revisión, varios estudios han afirmado la relación existente entre la obesidad y la diabetes con la patología del Alzheimer. Además de la elevada prevalencia de obesidad y diabetes, se suma la elevada esperanza de vida, por lo que la EA cada vez cobra más importancia en nuestro país. Pese a su elevada importancia socioeconómica, existen pocos tratamientos farmacológicos. Sin embargo, podemos hacer algo desde casa como mejorar los hábitos de vida. Estudios como el FINGER o el U. POINTER nos hacen ver que pequeños cambios hacen grandes transformaciones, y que muchas veces la solución está en nosotros mismos. Además, es necesario mantener nuestro cerebro ocupado con actividades intelectuales para mejorar la actividad de nuestras neuronas. Por lo tanto, una buena vida, activa tanto física como mentalmente, ayudaría a prevenir la EA.

“Mente sana en cuerpo sano”

Juvenal

9. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- (1): Hippus, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101–108. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippius>.
- (2): Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- (3): MSCBS. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019). *Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)*. Recuperado de: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- (4): Revilla Gómez, N. (2021). Influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la Enfermedad de Alzheimer preclínica. [Tesis de Doctorado, Universidad del País Vasco].
- (5): Statista. (2021, 25 agosto). *Fallecimientos por alzhéimer España 2006–2018*. <https://es.statista.com/estadisticas/590971/numero-de-muertes-por-alzheimer-en-espana/>
- (6): NINDS. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2019). Recuperado de: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Alzheimers-Disease-Information-Page>
- (7): Picone, P., Nuzzo, D., Giacomazza, D., & Di Carlo, M. (2020). β -Amyloid Peptide: the Cell Compartment Multi-faceted Interaction in Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, 37(2), 250-263. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00116-9>
- (8): Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205-1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>

(9): Estrada-Rodríguez, A.E., & Zomosa-Signoret, V.C. (2017). Papel de la agregación del péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Educación Bioquímica*, 36(1), 2-11.

(10): Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2017). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>

(11): Silva, M., Loures, C., Alves, L., de Souza, L. C., Borges, K., & Carvalho, M. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>

(12): Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M., & Hernandez, F. (2004). Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiological Reviews*, 84(2), 361-384. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2003>

(13): Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(1), 5-21. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>

(14): Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

(15): Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(3), 645-665. <https://doi.org/10.3233/JAD-160907>

(16): *Gobierno de Canarias*. (2014). *Gobierno de Canarias*. <https://www.gobiernodecanarias.org/principal/>

(17): N. Rodríguez-Espinosa, M. González-Colaço Harmand, F. Miranda Saavedra, M. A. Galván González, M. Plasencia Núñez, A. M. Aldea Perona. C. Boada. (2021).

Prescripción de inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina en Canarias: Comparación con la población española. *Rev Esp Salud Pública*. Vol. 95 https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_crom/VOL95/ORIGINALES/RS95C_202109125.pdf

(18): Cummings, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's research & therapy*, 6(4), 37. <https://doi.org/10.1186/alzrt269>

(19): Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., Salloway, S., Chen, T., Ling, Y., O'Gorman, J., Qian, F., Arastu, M., Li, M., Chollate, S., Brennan, M. S., Quintero-Monzon, O., Scannevin, R. H., Arnold, H. M., Engber, T., ... Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>

(20): Kastanenka, K. V., Bussiere, T., Shakerdge, N., Qian, F., Weinreb, P. H., Rhodes, K., & Bacskai, B. J. (2016). Immunotherapy with Aducanumab Restores Calcium Homeostasis in Tg2576 Mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(50), 12549–12558. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2080-16.2016>

(21): Picone, P., Di Carlo, M., & Nuzzo, D. (2020). Obesity and Alzheimer's disease: Molecular bases. *The European journal of neuroscience*, 52(8), 3944–3950. <https://doi.org/10.1111/ejn.14758>

(22): Proyecciones hechas por los autores: en base al incremento de las prevalencias anuales (1975-2014) otorgados por la OMS Global Health Observatory (GHO) data; Country statistics. Disponible en: <http://www.who.int/gho/en/>

(23): Smith, J. D., Fu, E., & Kobayashi, M. A. (2020). Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annual review of clinical psychology*, 16, 351–378. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201>

(24): Horesh, A., Tsur, A. M., Bardugo, A., & Twig, G. (2021). Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood-a

Systematic Review. *Current obesity reports*, 10(3), 301–310.
<https://doi.org/10.1007/s13679-021-00439-9>

(25): López-Sobaler, Ana M, Aparicio, Aránzazu, Salas-González, María Dolores, Loria Kohen, Viviana, & Bermejo López, Laura María. (2021). Obesidad en la población infantil en España y factores asociados. *Nutrición Hospitalaria*, 38(spe2), 27-30. Epub 01 de noviembre de 2021. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.3793>

(26): Gubbels, J.S., van Assema, P. & Kremers, S.P.J. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Dietary Patterns among Children. *Curr Nutr Rep* 2, 105–112 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13668-013-0042-6>

(27): Cambizaca Mora, Grace del Pilar, Castañeda Abascal Ramos, Ileana, Sanabria, Giselda, & Morocho Yaguana, Luis A. (2016). Factores que predisponen al sobrepeso y obesidad en estudiantes de colegios fiscales del Cantón Loja-Ecuador. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 15(2), 163-176. Recuperado en 20 de mayo de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2016000200004&lng=es&tlng=es

(28): Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. (2019). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/detalle/aladino_2019.htm

(29): Gebremariam, M. K., Altenburg, T. M., Lakerveld, J., Andersen, L. F., Stronks, K., Chinapaw, M. J., & Lien, N. (2015). Associations between socioeconomic position and correlates of sedentary behaviour among youth: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(11), 988–1000. <https://doi.org/10.1111/obr.12314>

(30): Majem, S. L. (2003, 29 noviembre). *Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998–2000) | Medicina Clínica*. Elsevier. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-obesidad-infantil-juvenil-espana-resultados-13054970>

- (31): Boles, A., Kandimalla, R., & Reddy, P. H. (2017). Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(5), 1026–1036. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.016>
- (32): Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report website. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>
- (33): Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England)*, 379(9833), 2279–2290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)
- (34): Provincia, L. (2021, 13 noviembre). *Canarias encabeza las cifras de diabetes de España en mayores de 15 años*. La Provincia - Diario de Las Palmas. <https://www.laprovincia.es/sociedad/2021/11/13/canarias-encabeza-cifras-diabetes-espana-59456984.html>
- (35): Matioli, N. M. P. S. (2014). *Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer's disease*. SciELO. <https://www.scielo.br/j/dn/a/4pjtTWSsZhnwFD9JNxxgQxG/?lang=en#>
- (36): Venneti, S., Wiley, C. A., & Kofler, J. (2009). Imaging microglial activation during neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 4(2), 227–243. <https://doi.org/10.1007/s11481-008-9142-2>
- (37): Kreutzberg G. W. (1996). Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends in neurosciences*, 19(8), 312–318. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10049-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(96)10049-7)
- (38): Hanisch, U. K., & Kettenmann, H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature neuroscience*, 10(11), 1387–1394. <https://doi.org/10.1038/nn1997>
- (39): Li, L., Lu, J., Tay, S. S. W., Moochhala, S. M., & He, B. P. (2007). The function of microglia, either neuroprotection or neurotoxicity, is determined by the equilibrium

among factors released from activated microglia in vitro. *Brain Research*, 1159, 8–17.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.04.066>

(40): Mrak R. E. (2009). Neuropathology and the neuroinflammation idea. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 18(3), 473–481. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1158>

(41): Alford, S., Patel, D., Perakakis, N., & Mantzoros, C. S. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(2), 269–280.
<https://doi.org/10.1111/obr.12629>

(42): Bartrés-Faz, D., y Arenaza-Urquijo, E. M. (2011). Las imágenes estructurales y funcionales se correlacionan de las hipótesis cognitivas y de reserva cerebral en el envejecimiento saludable y patológico. *Topografía cerebral*, 24(3-4), 340-357.
<https://doi.org/10.1007/s10548-011-0195-9>

(43): Forny-Germano, L., De Felice, F. G., & Vieira, M. (2019). The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 1027. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01027>

(44): Furigo, I. C., Melo, H. M., Lyra E Silva, N. M., Ramos-Lobo, A. M., Teixeira, P., Buonfiglio, D. C., Wasinski, F., Lima, E. R., Higuti, E., Peroni, C. N., Bartolini, P., Soares, C., Metzger, M., de Felice, F. G., & Donato, J., Jr (2018). Brain STAT5 signaling modulates learning and memory formation. *Brain structure & function*, 223(5), 2229–2241. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1627-z>

(45): Gong, Y., Ishida-Takahashi, R., Villanueva, E. C., Fingar, D. C., Münzberg, H., & Myers, M. G., Jr (2007). The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. *The Journal of biological chemistry*, 282(42), 31019–31027. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702838200>

(46): Shanley, L. J., Irving, A. J., & Harvey, J. (2001). Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(24), RC186.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-24-j0001.2001>

(47): Oomura, Y., Hori, N., Shiraishi, T., Fukunaga, K., Takeda, H., Tsuji, M., Matsumiya, T., Ishibashi, M., Aou, S., Li, X. L., Kohno, D., Uramura, K., Sougawa, H., Yada, T., Wayner, M. J., & Sasaki, K. (2006). Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides*, 27(11), 2738–2749. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.07.001>

(48): Fiuza-Luces, C., Cristi-Montero, C., Emanuele, E., Garatachea, N., & Lucia, A. (2016). Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clinic proceedings*, 91(8), 999–1020. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.024>

(49): Meldrum, D. R., Morris, M. A., & Gambone, J. C. (2017). Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will?. *Fertility and sterility*, 107(4), 833–839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>

(50): Román, G. C., Jackson, R. E., Reis, J., Román, A. N., Toledo, J. B., & Toledo, E. (2019). Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *Revue neurologique*, 175(10), 705–723. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.017>

(51): Alzheimer's Association. (2013, enero). *The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012>

(52): Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Pajananen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9984), 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)

(53): *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability - Full Text View - ClinicalTrials.Gov*. (s/f). Clinicaltrials.gov. Recuperado el 14 de mayo de 2022, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01041989>

(54): Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet. Neurology*, *5*(1), 64–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)

(55): Valls-Pedret, C., Sala-Vila, A., Serra-Mir, M., Corella, D., de la Torre, R., Martínez-González, M. Á., Martínez-Lapiscina, E. H., Fitó, M., Pérez-Heras, A., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., & Ros, E. (2015). Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, *175*(7), 1094–1103. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.16>

(56): Morrill, S. J., & Gibas, K. J. (2019). Ketogenic diet rescues cognition in ApoE4+ patient with mild Alzheimer's disease: A case study. *Diabetes & metabolic syndrome*, *13*(2), 1187–1191. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.035>

(57): Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S., & Flöel, A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(4), 1255–1260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808587106>

(58): Carranza-Naval, M. J., Vargas-Soria, M., Hierro-Bujalance, C., Baena-Nieto, G., Garcia-Alloza, M., Infante-Garcia, C., & Del Marco, A. (2021). Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules*, *11*(2), 262. <https://doi.org/10.3390/biom11020262>

(59): Luchsinger, J. A., & Gustafson, D. R. (2009). Adiposity and Alzheimer's disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, *12*(1), 15–21. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831c8c71>

(60): Geijselaers, S., Sep, S., Claessens, D., Schram, M. T., van Boxtel, M., Henry, R., Verhey, F., Kroon, A. A., Dagnelie, P. C., Schalkwijk, C. G., van der Kallen, C., Biessels, G. J., & Stehouwer, C. (2017). The Role of Hyperglycemia, Insulin Resistance, and Blood Pressure in Diabetes-Associated Differences in Cognitive Performance-The Maastricht Study. *Diabetes care*, *40*(11), 1537–1547. <https://doi.org/10.2337/dc17-0330>

(61): Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofman, A., & Breteler, M. M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1937–1942. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1937>

(62): Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., Ohmori, S., Nomiya, K., Kawano, H., & Ueda, K. (1995). Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*, 45(6), 1161–1168. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.6.1161>

(63): Schnaider Beerli, M., Goldbourt, U., Silverman, J. M., Noy, S., Schmeidler, J., Ravona-Springer, R., Sverdlick, A., & Davidson, M. (2004). Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology*, 63(10), 1902–1907. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000144278.79488.dd>

(64): Leibson, C. L., Rocca, W. A., Hanson, V. A., Cha, R., Kokmen, E., O'Brien, P. C., & Palumbo, P. J. (1997). Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *American journal of epidemiology*, 145(4), 301–308. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009106>

(65): Yaffe, K., Blackwell, T., Whitmer, R. A., Krueger, K., & Barrett Connor, E. (2006). Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *The journal of nutrition, health & aging*, 10(4), 293–295.

(66): Rivera, E. J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J. R., & de la Monte, S. M. (2005). Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 8(3), 247–268. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-8304>

(67): de la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2008). Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *Journal of diabetes science and technology*, 2(6), 1101–1113. <https://doi.org/10.1177/193229680800200619>

(68): Ezzati M. Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Ginebra, Organization Mundial de la Salud, 2004.

(69): Food, nutrition, and the prevention of cancer: A global perspective. American Institute for Cancer Research and World Cancer Research Fund (AICR/ WCRF), Washington, DC, 2007.

(70): Pugazhenti, S., Qin, L. y Reddy, P. H. (2017). Vías neurodegenerativas comunes en la obesidad, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer. *Biochimica et biophysica acta. Base molecular de la enfermedad*, 1863(5), 1037-1045. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.04.017>

(71): Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry*, 67(6), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>

(72): Díaz-Orueta, U., Buiza-Bueno, C., & Yanguas-Lezaun, J. (2010). Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 45(3), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.12.007>

(73): Serra, L., Cercignani, M., Petrosini, L., Basile, B., Perri, R., Fadda, L., Spanò, B., Marra, C., Giubilei, F., Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2011). Neuroanatomical correlates of cognitive reserve in Alzheimer disease. *Rejuvenation research*, 14(2), 143–151. <https://doi.org/10.1089/rej.2010.1103>