

**GRASA ABDOMINAL RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Luis Fernando Gutiérrez.  
Carlos Arturo Orozco Sotelo.  
Miguel Valencia.**

**UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI  
SECCIONAL PALMIRA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
PALMIRA – VALLE DEL CAUCA**

**2024**

**GRASA ABDOMINAL RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Luis Fernando Gutiérrez  
Carlos Arturo Orozco Sotelo  
Miguel Valencia**

**DOCENTE ASESOR**

**Luis Nieto  
MEDICO**

**Trabajo de Grado, para optar al título de  
MEDICO GENERAL**

**UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI  
SECCIONAL PALMIRA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
PALMIRA – VALLE DEL CAUCA**

**2024**

## Tabla de contenido

1.	7
2.	9
3.	10
3.1.	10
3.2.	10
4.	11
4.1	11
4.2	16
5	18
<u>5.1</u>	18
6	22
7	28
<u>7.1.</u>	29
8.	30
9.	31
10.	32
11. BIBLIOGRAFÍA	

33

## RESUMEN

Mayores cantidades de grasa abdominal visceral en la mediana edad están relacionadas con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer; la grasa visceral es la grasa que rodea los órganos internos en lo profundo del abdomen. Varios estudios muestran que esta grasa abdominal oculta está relacionada con cambios en el cerebro hasta 15 años antes de que se produzcan los primeros síntomas de pérdida de memoria de la enfermedad de Alzheimer.

En recientes publicaciones se ha descrito el deterioro cognitivo leve y la demencia con una mayor prevalencia en Colombia que en el resto de América latina, así mismo según la Asociación de Alzheimer, hay más de 46.8 millones de personas en el mundo que viven con la enfermedad de Alzheimer. Para 2050, se prevé que esta cifra aumente a casi 131.8 millones donde una de cada cinco mujeres y uno de cada 10 hombres desarrollarán la enfermedad de Alzheimer a lo largo de su vida convirtiéndose entonces en un problema importante de salud pública debido al aumento en la expectativa de vida.

Los artículos encontrados y analizado para identificar los riesgos de Alzheimer con varios años de anticipación, mostraron que la asociación entre los volúmenes de resonancia magnética cerebral, así como la captación de amiloide y tau en tomografías por emisión de positrones (PET), con el índice de masa corporal (IMC), la obesidad, la resistencia a la insulina y el tejido adiposo abdominal en una población de mediana edad cognitivamente normal, interfieren con la comunicación entre las células cerebrales.

Aunque ha habido otros estudios que relacionan el IMC con la atrofia cerebral o incluso con un mayor riesgo de demencia, ningún estudio previo ha relacionado un tipo específico de grasa con

la proteína real de la enfermedad de Alzheimer en personas cognitivamente normales. Estudios similares no han investigado el papel diferencial de la grasa visceral y subcutánea, especialmente en términos de patología amiloide del Alzheimer, ya en la mediana edad.

Palabras clave: Obesidad, Tejido Adiposo Abdominal, Enfermedad de Alzheimer, Encefalitis

## **ABSTRACT**

Greater amounts of visceral abdominal fat in middle age are linked to the development of Alzheimer's disease; Visceral fat is the fat that surrounds the internal organs deep in the abdomen. Several studies show that this hidden abdominal fat is linked to changes in the brain up to 15 years before the first memory loss symptoms of Alzheimer's disease occur.

Recent publications have described mild cognitive impairment and dementia with a higher prevalence in Colombia than in the rest of Latin America. According to the Alzheimer's Association, there are more than 46.8 million people in the world living with the disease. of Alzheimer's. By 2050, this number is expected to increase to almost 131.8 million where one in five women and one in 10 men will develop Alzheimer's disease during their lifetime, becoming a major public health problem due to the increase in life expectancy.

The articles found and analyzed to identify the risks of Alzheimer's several years in advance, showed that the association between brain MRI volumes, as well as amyloid and tau uptake in positron emission tomography (PET) scans, with the index Body mass (BMI), obesity, insulin

resistance and abdominal adipose tissue in a cognitively normal middle-aged population interfere with communication between brain cells.

Although there have been other studies linking BMI to brain atrophy or even an increased risk of dementia, no previous study has linked a specific type of fat to the actual Alzheimer's disease protein in cognitively normal people. Similar studies have not investigated the differential role of visceral and subcutaneous fat, especially in terms of Alzheimer's amyloid pathology, already in middle age.

Keywords: Obesity, Abdominal Adipose Tissue, Alzheimer's disease, Encephalitis

## 1. INTRODUCCIÓN

Los diferentes estudios analizados compararon la obesidad con la aparición de la enfermedad de Alzheimer (EA), por ejemplo, mostraron que un aumento en la grasa visceral está relacionado con una mayor carga de inflamación en el cerebro; la grasa subcutánea tiene efectos protectores mientras que la grasa visceral secreta mecanismos inflamatorios que afectan al cerebro al viajar por el torrente sanguíneo, por lo tanto, se da un paso importante pues uno de los principales mecanismos que contribuyen a la enfermedad de Alzheimer es la inflamación cerebral (encefalitis) (1).

Es de saber que la fuente principal de energía del encéfalo es la glucosa, los estados inflamatorios desencadenados por el exceso de ácidos grasos libres crea una interferencia en la unión de la insulina con su receptor promoviendo un estado de resistencia a la acción de la insulina (RAI), ciertos estudios indican que la EA podría deberse a una señal defectuosa de insulina en el encéfalo, pues el estado RAI lleva a la interrupción de los diferentes eventos de señalización generando una disfunción sináptica y posterior disfunción cognitiva (2).

Por lo tanto la neurodegeneración se desencadena bien por un estado de RAI central causado por factores endógenos al SNC que pueden ser genéticos, metabólicos y/o neurohormonales o bien, a través de un proceso de inflamación que conecta la obesidad con Alzheimer y se efectúa vía hígado-cerebro por el que citoquinas proinflamatorias y lípidos tóxicos como las ceramidas originados en la periferia atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) causando un estado de RAI cerebral, estados de estrés oxidativo, encefalitis y por último la muerte celular (1,2).

Partiendo de allí se muestra que esta revisión tiene grandes implicaciones claves para lograr con estudios futuros un diagnóstico e intervención más tempranos. Ya que se destaca los mecanismos claves por el cual la obesidad puede aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer, pues los cambios cerebrales ocurren a una edad temprana y esto lleva a que se pueda intervenir desde 15 años antes de que ocurran los primeros síntomas de pérdida de memoria del Alzheimer modificando el riesgo de sufrir en el futuro encefalitis y/o demencia.

## 2. DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de obesidad a nivel mundial se ha convertido en un grave y creciente problema de salud, alcanzando en algunos países proporciones alarmantes. Destacar la función que los ácidos grasos y las citocinas proinflamatorias en estados de RAI central se convierte en una afirmación importante ya que la insulina origina una señal en el hipotálamo regulando la homeostasis calórica a través de la ingesta y el gasto energético (2,3). Así, la alteración de esta señal podría ser clave como desencadenante de obesidad, que a su vez a medida que avanza la obesidad se retroalimenta agravando la RAI central y periférica.

Por otro lado, la edad es el principal factor de riesgo para padecer la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, muchos otros factores son necesarios para inducir el proceso neurodegenerativo, la mayoría de ellos son todavía desconocidos, pero otros factores o mecanismos ya sabemos que promueven alteraciones patogénicas neuronales y gliales claves en la EA en especial encefalitis (4). Un envejecimiento normal conlleva una leve inflamación en el SNC. Sin embargo, en la EA se detecta una inflamación crónica en el SNC denominada neuroinflamación (2,4).

**Pregunta de investigación: ¿A partir de una revisión sistemática se puede determinar que la grasa visceral u obesidad es un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad de Alzheimer?**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1.OBJETIVO GENERAL**

- Identificar la información disponible en la literatura sobre los riesgos que genera la grasa visceral u obesidad en la enfermedad de Alzheimer.

#### **3.2.OBJETIVO ESPECIFICOS**

- ✓ Recopilar y describir en la literatura la relación que existe entre la obesidad y sus desencadenantes inflamatorios en el cerebro.
- ✓ Identificar los aspectos de la grasa visceral que promueven la inflamación cerebral.
- ✓ Describir como la resistencia a la acción de la insulina se puede relacionar a largo plazo con la enfermedad de Alzheimer.

## 4. MARCO REFERENCIAL

### 4.1 MARCO TEÓRICO

#### **Fisiología de la Obesidad**

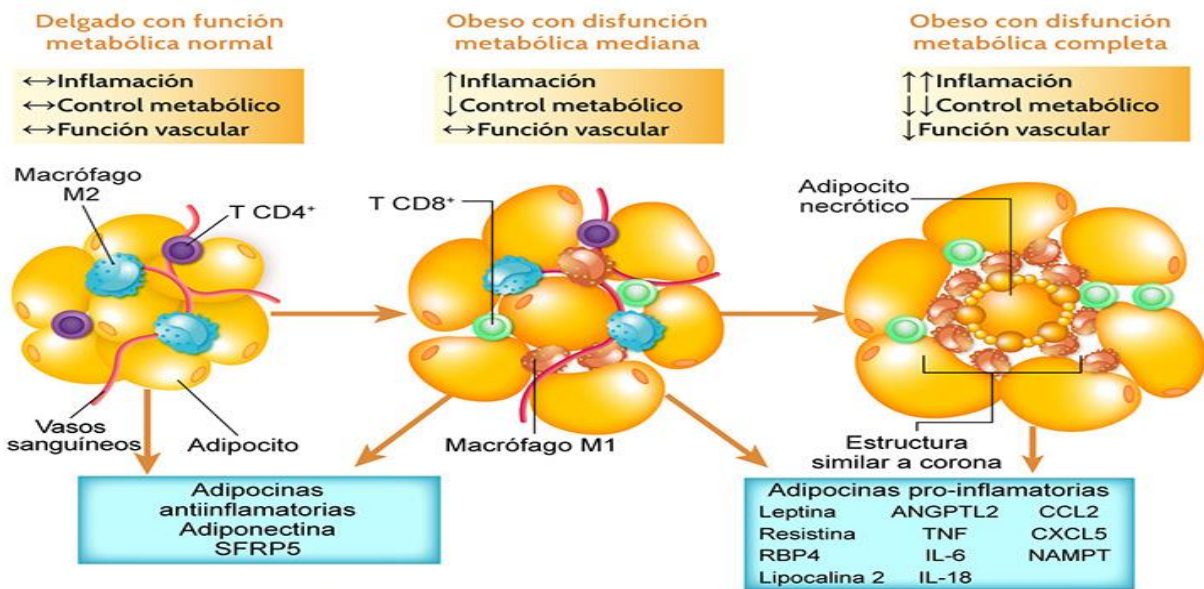
El tejido adiposo tiene un proceso llamado adipogénesis con el cual regula la cantidad de adipocitos y su capacidad para acumular grasa. Como todo en nuestro cuerpo, el número de adipocitos se determina desde el periodo prenatal hasta la adolescencia, después van a perder su capacidad de dividirse; existen precursores de adipocitos residuales a partir de los cuales puede darse adipocitos adicionales. Los adipocitos son células de vida larga que para almacenar lípidos los adipocitos se expanden, pero cuando hay exceso de lípidos llegan a expandirse por hipertrofia hasta cinco veces su volumen (0.2 – 1.0 ml) (5).

En tejido adiposo en un IMC de 18 a 24.9 kg/m<sup>2</sup> tiene como función el regular la termogénesis, el equilibrio energético, la homeostasis de la glucosa y el metabolismo lipídico, además es un órgano endocrino que produce hormonas como la leptina y adiponectina, así mismo produce adipocinas que median con órganos como el hígado, el músculo y el sistema nervioso; otras hormonas están implicadas en la liberación de ácidos grasos de adipocitos y de la insulina estas hormonas son la noradrenalina y los glucocorticoides (5).

Cuando el IMC está entre 25 y 49,9 kg/m<sup>2</sup> el tejido adiposo se expande y activa su función endocrina resultando en última instancia, en estados crónicos de estrés oxidativo, estrés del retículo endoplasmático e inflamación; un adipocito distendido altera la producción de citocinas inflamatorias y facilita la infiltración de macrófagos produciendo una inflamación local crónica de bajo grado siendo una característica típica de un tejido adiposo obeso. Así mismo el adipocito hipertrófico empieza una adipogénesis disfuncional por hiperplasia, el resultado son adipocitos

que no se destruyen, aunque se elimine la grasa (6, 7).

Ya para IMC por encima de los 50 kg/m<sup>2</sup> el adipocito tiene una distensión extrema y entra en apoptosis por hipoxia lo que resulta en estrés del retículo endoplasmático y disfunción mitocondrial. Esta obesidad severa hace que el balance energético positivo prolongado y el excesivo crecimiento del tejido adiposo por hipertrofia e hiperplasia, sobrecargue su metabolismo y promueva en exceso la liberación de citocinas e infiltración de macrófagos [Imagen 1] (8). Desde el sobrepeso hasta la obesidad severa hace que tejido adiposo cambie los macrófagos residentes a un fenotipo proinflamatorio, estos son responsables de la expresión de citocinas proinflamatorias y crean un ciclo vicioso que perpetúa la respuesta inflamatoria dando como resultado adipocitos resistentes a la insulina con efectos mortales sobre células, tejidos y órganos (7).



T CD4<sup>+</sup>, célula T CD4<sup>+</sup>; SFRP5, *secreted frizzled-related protein-5*; T CD8<sup>+</sup>, célula T CD8<sup>+</sup>; ANGPTL2, *angiopoietin-like 2*; TNF, factor de necrosis tumoral; IL-6, interleucina 6; IL-18, interleucina 18; RBP4, *retinol binding protein 4*; CCL2, *chemokine (C-C motif) ligand 2* (CCL2) también conocido como *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1); CXCL5, *C-X-C motif chemokine 5*; NAMPT, *nicotinamide phosphoribosyltransferase*.

Adaptado de: Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:802078; Adipocytes & Adipokines. *ELIM RHEUMATIC CENTRE*, disponible en: <http://www.arthritis-rheumatism.com/the-rheuma-muse/adipocytes-adipokines/> [revisado junio 2018]

**Imagen 1:** El tejido adiposo y las adipocinas en enfermedades inflamatorias relacionadas con la obesidad.

Entonces un aumento excesivo del tejido adiposo causa la obesidad, la hiperplasia está más vinculada con la obesidad grave (IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>) mientras que la hipertrofia es común en sobrepeso (IMC 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC 30 – 49.9 kg/m<sup>2</sup>) convirtiéndose en un factor de riesgo para enfermedades metabólicas como Diabetes Mellitus Tipo 2 y/o enfermedades Cardiovasculares como la Hipertensión Arterial (7, 9). partiendo de allí podemos decir entonces que el control de la adipogénesis es fundamental para evitar el exceso de grasa en las células y como estrategia para prevenir la obesidad.

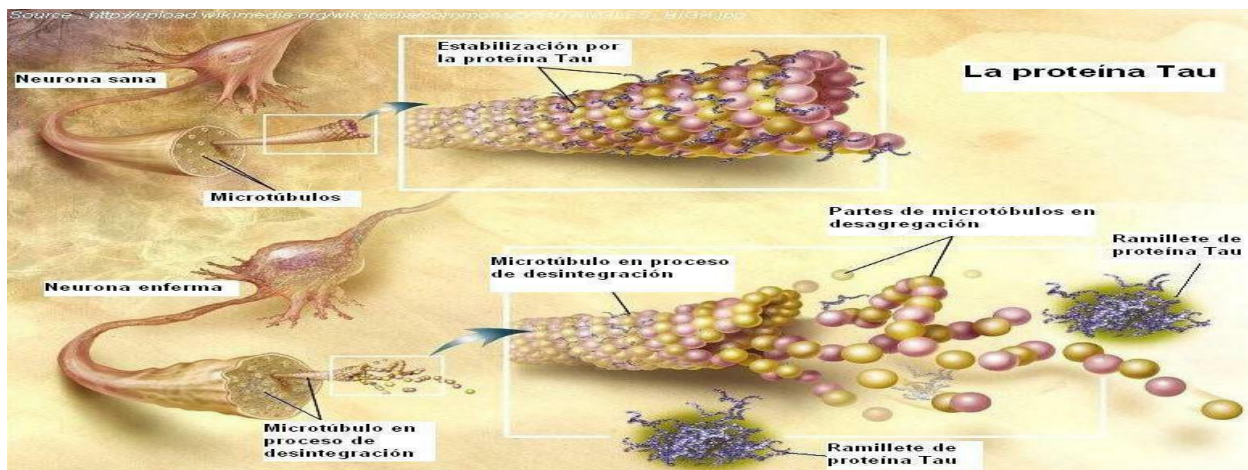
### **Fisiología del Alzheimer**

Para noviembre de 1906, en Tubinga, Alemania, el Dr. Alois Alzheimer (1864-1915) describió por primera vez los hallazgos clínicos y neuropatológicos de un trastorno neurológico que para ese entonces era novedoso, una de sus pacientes llamada Auguste Deter fue internada a la edad de 51 años, cuatro años más tarde falleció de una demencia progresiva. La paciente presento características clínicas conocidas desde la antigüedad y que a menudo eran referidas como "psicosis senil", "locura relacionada con la edad" o "enfermedad del veterano", sin embargo, el Dr. Alzheimer relaciono la placa senil y los ovillos neurofibrilares dentro del neocórtex con el diagnóstico y la gravedad de la enfermedad. Alois Alzheimer también asoció la participación cerebrovascular y la angiogénesis con su primera descripción de la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer (EA), características que él llamó "lesiones focales en el endotelio" y "formación de nuevos vasos" en el cerebro enfermo (10,11).

Pese a haber transcurrido 118 años del descubrimiento de la enfermedad de Alzheimer, todavía no se ha logrado comprender completamente las causas que la originan, los expertos han estudiado diversos factores como los genes hereditarios, neuronas dañadas, enfermedades

cardíacas, presión arterial alta o diabetes y obesidad, entre otras, esta mezcla ocasionan cambios en el cerebro de las personas haciendo que las neuronas dejen de comunicarse entre sí, impidiendo mantenerse sanas y no consiguiendo eliminar los desechos de las proteínas. Parte de estos desechos se van acumulando formando ovillos dentro de las neuronas y otros en forma de placas, se almacenan entre las mismas, impidiendo el paso de la comunicación y conexión (11).

La EA es una afección cerebral progresiva que afecta a las regiones del cerebro que controlan la memoria y las funciones cognitivas, destruyendo gradualmente la memoria de la persona y su capacidad para aprender, razonar, comunicarse, y llevar a cabo las actividades diarias. Tiene como características neuropatológicas principales la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares [Imagen 2] y de placas extracelulares de  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) esta última es fundamental en la EA, estas placas son el resultado de la fragmentación de la proteína precursora de amiloide (APP), cuya cantidad está elevada en la EA (12). La APP tiene importantes funciones de desarrollo en la diferenciación celular y en el establecimiento de las sinapsis, es un marcador de daño axonal después de una lesión craneal, y su expresión está notablemente incrementada en las áreas afectadas del cerebro de diversas patologías neuronales como en la epilepsia del lóbulo temporal (1,8,13).



**Imagen 2:** Proteína Tau ( $\tau$ ) en neurona sana y neurona enferma.

Por otro lado, los ovillos neurofibrilares están compuestos de la proteína Tau ( $\tau$ ). En las neuronas sanas,  $\tau$  es un componente integral de los microtúbulos, los cuales son las estructuras de apoyo internas que transportan nutrientes, vesículas, mitocondrias y cromosomas del cuerpo celular hacia los extremos del axón por medio de la fosforilación. En la EA, sin embargo,  $\tau$  se vuelve hiperfosforilada permitiendo que  $\tau$  se una y forme ovillos enredados (2).

La gliosis también se observa en la EA. Los astrocitos y microglía activados se caracterizan por encontrarse en abundancia cerca de las neuronas y las placas. Una vez activados, los astrocitos y la microglía producen diferentes moléculas de señalización proinflamatorias, incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de complemento, quimioquinas, y moléculas de adhesión celular (14). El factor de crecimiento tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es secretado en el cerebro esencialmente por la microglía en respuesta a traumas, infecciones o acumulaciones de agregados  $\beta$ A. De hecho, la sobreexpresión de TNF- $\alpha$  en el TA junto con altos niveles de adipocinas secretadas produce inflamación, directamente en la periferia e indirectamente en el sistema nervioso central (15).

En el cerebro se activan mecanismos de defensa similares a los que ocurren en la periferia; evidencias indican que durante la EA, la señalización inflamatoria de TNF- $\alpha$  activa kinasas sensibles al estrés como la JNK, IKK y PKR, estas favorecen la activación de los sustratos del receptor de insulina por fosforilación (IRSpSer) en vez de la fosforilación de tirosinas (IRSpTyr); la activación IRSpSer bloquea la acción intracelular de insulina causando la disfunción sináptica y el deterioro en el hipocampo (15). Una adecuada señal de insulina en el SNC asegura la supervivencia neuronal y regula procesos clave del aprendizaje y la memoria, incluyendo la plasticidad dendrítica y las conexiones sinápticas y circuitos neuronales (16). Estos procesos inflamatorios también se vinculan con fosforilación de  $\tau$ , sin embargo, la

neutralización del exceso de la Interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) en modelos Alzheimer triple-transgénicos reduce la hiperfosforilación de  $\tau$  y la carga amiloide (14).

## 4.2 MARCO ÉTICO

Partimos desde la declaración de Helsinki resaltando su Artículo 4 que dice “El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber” con este artículo se sustenta que un médico no solo está para dictar un tratamiento sin saber más, sino que también está para velar que las cosas se hagan y funcionen bien (17).

En Colombia rige la ley 23 de 1981 con la cual se dictan normas en materia de ética médica resaltando el artículo 1 y en especial el punto 3 ya que “...el médico se ajustará a los principios metodológicos y éticos que salvaguardan los intereses de la ciencia y los derechos de la persona, protegiéndola del sufrimiento y manteniendo incólume su integridad.” No solo la moral del médico está en juego en la investigación por ello que aparece la resolución 8430 de 1993 donde establece las normas para las investigaciones en salud, de allí se resalta el artículo 4 donde “las investigaciones para la salud comprenden el desarrollo de acciones que contribuyan a la prevención y control de los problemas en salud, también contribuir al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud” (18,19).

Con base en la clasificación que hace el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, este trabajo cabe en la categoría: a. Investigación Sin Riesgo ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna

intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio (18).

Se apela adicionalmente al informe Belmont en la cual se establecen tres principios éticos fundamentales: respeto por las personas, beneficio y justicia, de ahí que la presente investigación se desarrollará con un compromiso inquebrantable hacia la ética, la integridad científica y el respeto por los derechos de los individuos involucrados. El cumplimiento de estas directrices y pautas garantizará la realización de un estudio ético y responsable en la cual se justifica el proyecto con la intención de generar conocimiento y promover la salud de las personas, respetando en todo momento los derechos e intereses de las mismas, de este modo se garantiza cumplimiento del componente ético (20).

## **5 METODOLOGÍA**

### **5.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Se realizó una revisión sistemática retrospectiva de artículos científicos de los últimos 10 años relacionados con la obesidad y la enfermedad de Alzheimer.

### **5.2 ÁREAS DE ESTUDIO**

Medicina y neurología

### **5.3 TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó una revisión sistemática retrospectiva enfocada en la interpretación de la información teórico-científica encontrada en diferentes artículos científicos para identificar los aspectos de la grasa visceral u obesidad que promueve la inflamación cerebral que se asocia con la enfermedad de Alzheimer. Hemos encontrado una relación para la formación de las placas beta-amiloides y los ovillos de tau desde la obesidad.

### **5.4 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Las fuentes utilizadas para la recolección de información fueron artículos, revistas, guías clínicas y repositorios de base de datos como SCOPUS, PUBMED, MEDLINE y DIALNET.

#### **5.4.1 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

La técnica fue el análisis de información mediante la lectura minuciosa de los artículos elegidos. Como instrumento se utilizó el diseño de una ficha técnica para sintetizar la información encontrada acerca del riesgo de la obesidad para generar enfermedad de Alzheimer.

## **5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **5.5.1 Criterios de Inclusión**

- Artículos con enfermedad de Alzheimer y obesidad
- Texto completo en bases de datos gratuitas/Open Access/accesible.
- Estudios de casos, estudios transversales, casos y controles de cohorte, experimentales, cuasiexperimentales.
- Artículos en idioma español e inglés
- Temporalidad: artículos con menos de 10 años
- Artículos con información acerca de factores riesgo metabólicos en la enfermedad de Alzheimer.

### **5.5.2 Criterios de Exclusión**

- Opiniones de expertos, cartas al editor y documentos que no se encuentren en textos completos en PDF
- Textos en plataformas de pago o con texto incompleto y de paga
- Artículos que no concuerden con los objetivos de la revisión.
  - Estudios con un tiempo mayor a 10 años
- Estudios que sean retirados o de los cuales se retracten los autores que no cumplan con los criterios anteriores, en su título o resumen no sean concordantes con el objetivo de la revisión, y aquellos artículos que no sean considerados de calidad.

## **5.6 FASES DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación se desarrolla en cinco fases a saber

### **5.6.1 Primera fase: Definición de la pregunta de investigación**

Inicialmente se planteó cuál sería la finalidad de esta revisión bibliográfica, teniendo en cuenta algunos hallazgos preliminares que se hicieron sobre el contexto de la obesidad relacionada con la enfermedad de Alzheimer a nivel internacional y nacional. De acuerdo a esta información y los presaberes de los investigadores se determinó que la pregunta de investigación iría destinada hacia la revisión bibliográfica como indicador de factores de riesgo para la formación de una resistencia a la acción de la insulina en el cerebro.

### **5.6.2 Segunda Fase: Delimitación de los criterios de inclusión y exclusión**

Para concretar los criterios de inclusión y exclusión se pactó un lapso que permitiese tener un estado del arte amplio, variable y que permita un análisis crítico de la situación.

### **5.6.3 Tercera Fase: Búsqueda de datos**

Para llevar a cabo la investigación se realizó la búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos electrónicas con divulgación científica como: Dialnet, ElSevier, Pubmed, y demás usando términos DeCS y MeSH portales electrónicos de diversos organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto internacional de Alzheimer.

Se utilizaron palabras claves de búsqueda tanto en idioma español como inglés con la finalidad de brindar información actualizada que abarque los últimos 10 años: “Alzheimer” “grasa visceral” “obesidad” “encefalitis” “grasa abdominal” “resonancia magnética cerebral” “TAC”

“resistencia a la acción de la insulina”. También se usaron ecuaciones de búsqueda en inglés tales como “obesity” “dyslipidemia” encephalitis “alzheimer disease” entre otros.

#### **5.6.4 Cuarta Fase: Análisis de los datos y resultados**

Durante esta fase, se tuvo en cuenta la información recolectada proveniente de los artículos científicos y libros basados en el riesgo de la obesidad y la formación de ácidos grasos libres en la presentación de enfermedad de Alzheimer para hacer una recopilación de críticas propias de los autores de esta monografía, indicando sus consideraciones u opiniones respecto a la investigación realizada.

#### **5.6.5 Quinta Fase: Síntesis de la revisión**

Se estructuró una matriz de análisis de artículos científicos, que permitió dar un orden a la información utilizada, teniendo en cuenta datos relevantes de cada uno de los artículos que ayudaron a fundamentar científicamente este trabajo.

## 6 RESULTADOS

Fisiológicamente la activación de los receptores de insulina en tejidos periféricos induce la formación del sustrato del receptor de insulina por fosforilación de tirosinas (IRSpTyr) el cual va a estimular debidamente la señalización de la insulina y con ello todo el proceso para la formación de energía en la célula. Estudios han mostrado que el exceso de ácidos grasos libres en tejidos periféricos unido a la inflamación causada por su toxicidad interfiere la unión entre la insulina y su receptor interrumpiendo posteriores eventos de señalización, esta interferencia consiste en inhibir la fosforilación de tirosinas (Tyr) y la posterior formación de IRSpTyr impidiendo la señalización adecuada de insulina, en su lugar se va a contribuir en la formación de sustrato del receptor de insulina por fosforilación de serinas (IRSpSer) inactivando la fosfatidil-inositol 3-kinasa (PI3K) y reduciendo la translocación de transportador de glucosa 4 (GLUT-4) causada por una menor expresión de sustrato del receptor de insulina (IRS), y como resultado de fosfatidil-inositol trifosfato (PIP3) y la proteína quinasa B (PKB/Akt) se forman adipocitos resistentes a la insulina (12).

Diferentes estudios mostraron que el mecanismo más probable de la resistencia a la acción de la insulina (RAI) en el músculo y en el hepatocito se debe a un exceso de ácidos grasos libres, llega al músculo e hígado y se reduce el número de receptores de insulina en la superficie celular como su actividad tirosin-kinasa lo que induce la activación de IRSpSer que como mencionamos distorsiona la respuesta a la insulina. Estudios En individuos con RAI inducida por obesidad se ha medido entre 3 y 4 veces menor actividad de PI3K y transporte de glucosa lo que, por tanto, reduce la captación de glucosa y altera la respuesta a los efectos de la insulina (13,14).

Otros documentos mostraron que la expansión del tejido adiposo por el exceso de grasa en el interior de los adipocitos por condiciones de obesidad favorece un entorno de hipoxia que activa

las vías de señales inflamatorias como respuesta al estrés celular y daño causado por la distensión de los adipocitos. Aunque en general la inflamación es una respuesta reparadora en ocasiones transcurre hacia una situación crónica y el desarrollo de múltiples patologías. Se ha demostrado que una sobreproducción de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), de selectinas y de las proteínas de choque térmico atraen macrófagos proinflamatorios al tejido adiposo. Estos macrófagos activados secretan citoquinas que agravan aún más el estado proinflamatorio del tejido adiposo (5,7).

La infiltración de macrófagos en los adipocitos a través de la unión de ácidos grasos a los receptores tipo Toll (TLR) de los monocitos y fibroblastos lleva a la activación de vías de señalización de las proteínas quinasas reguladas por señal extracelular (ERK) y de las proteínas de estrés como JNK y PKC mientras que el tejido adiposo secreta adipocinas como las interleuquinas (IL-6, IL-1 $\beta$ ) y el factor de crecimiento tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que al unirse a sus receptores en los adipocitos inducen de nuevo las vías de señalización inflamatorias ERK perpetuando así un estado inflamatorio (7). Así mismo un alto nivel de TNF- $\alpha$  induce la producción de otros factores inflamatorios que aumentan la lipólisis e inhiben la síntesis de adiponectina, inhibiendo directamente la acción de la insulina a través de la fosforilación de serina del IRS lo que conlleva un aumento de RAI (15).

Igualmente se observó que la liberación de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1) por el adipocito es crucial en el reclutamiento de macrófagos, así junto con la producción de especies reactivas al oxígeno (ROS) se consolida en una respuesta inflamatoria sistémica mediadora de desórdenes metabólicos como los estados de RAI (7,8). Otro mecanismo clave que se evidencio en el inicio de la inflamación en obesidad es el estrés oxidativo. En estados de hiperglucemia por sobrealimentación, las células endoteliales del tejido adiposo capturan más

glucosa produciendo un exceso de ROS en la mitocondria que culmina en estados crónicos de estrés oxidativo que activan señales de inflamación en el interior de la célula endotelial agravando la inflamación local (8,9). Las ceramidas, intermedios del metabolismo lipídico, estimulan la producción de ROS en los adipocitos potenciando aún más la inflamación y generalizando un estado sistémico de RAI (12).

Estos estudios mostraron que, en la obesidad severa, el tejido adiposo excede la capacidad máxima para acumular grasa debido a la distensión extrema de los adipocitos por hipertrofia e hiperplasia. Estos, debido a fallos funcionales revientan y liberan ácidos grasos libres a la sangre facilitando su traslocación a órganos no diseñados para almacenar grasa como el músculo, el hígado, el cerebro entre otros, donde se acumula como lípidos citotóxicos (12).

Ahora los estudios recientes han mostrado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) tienen niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) en sangre superiores a los medidos en sujetos sanos (14). Una leve pero constante inflamación producida por infecciones recurrentes daría lugar a inflamación sistémica crónica en la periferia, que causa disfunción neuronal y deterioro cognitivo (22). Recientes investigaciones han conseguido identificar marcadores de inflamación adicionales a los ya conocidos con el envejecimiento normal lo que indica que se podrían detectar sus signos en las fases preclínicas de la EA antes de que aparezcan los primeros síntomas (21).

Otros artículos mencionan que, en la EA, las neuronas del hipocampo soportan un elevado estrés del retículo endoplasmático que activa el inhibidor de la quinasa del factor nuclear kappa  $\beta$  (IKK) y JNK, posiblemente debido a la inhibición de IRS inducida, y por depósitos de placas extracelulares  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) (21). El deterioro del IRS también se observó en el modelo

Alzheimer de ratón doble transgénico APP/PS1, así como en monos cynomolgus a los que se les inyectó  $\beta$ A por vía intra-cerebro-ventricular (21). El análisis de los cerebros con EA confirma la fosforilación anormal de IRS en Ser asociada con RAI periférica. De hecho, el estado de RAI que caracteriza a los cerebros de enfermos de Alzheimer se asocia con la desregulación del IRS (IRSpSer) y estados de RAI (2).

Es posible que la pérdida de receptores de insulina favorezca el incremento de IRSpSer. Esto es coherente con resultados que indican que la insulina bloquea los receptores de insulina interferidos por péptidos  $\beta$ A en mayor grado que los IRSpSer (21). O bien, como se ha demostrado en cerebros con EA, la eliminación de receptores de insulina de las membranas neuronales estimulada por depósitos de  $\beta$ A favorece una señalización errónea de la insulina lo que aumenta la concentración de IRSpSer a expensas de IRSpTyr (14,21).

Así mismo, los fallos de la señal neuronal de insulina en la función de la sinapsis y la disfunción de los circuitos neuronales ocurren en paralelo y son procesos inducidos en su mayor parte por la inflamación. El estrés metabólico activa las señales inflamatorias alterando la señal y respuesta celular a la insulina, lo que conlleva riesgo de demencia y deterioro cognoscitivo (14). En la EA el nivel de insulina en el líquido cerebroespinal suele ser bajo mientras que en plasma es elevado debido posiblemente a una alteración en el transporte de insulina al cerebro, de la presencia en varios tipos de células, el receptor de insulina tiene una expresión regulada y durante la EA se ha medido una menor cantidad (23). Una pérdida de la actividad tirosin-kinasa del receptor de insulina y el consiguiente descenso de la expresión de IRS potencia el avance de la enfermedad (2,23). Cambios en la composición de la membrana, especialmente respecto al colesterol, producidos por envejecimiento y/o por el genotipo apolipoproteína E (APOE)- $\epsilon$ 4 pueden causar defectos en la unión de la insulina con su receptor (2,23).

Defectos en la señal de insulina y la disminución en la expresión y activación de los GLUTs mediada por PI3K, podría ralentizar el metabolismo de glucosa en el cerebro con la consecuente ralentización del metabolismo mitocondrial y de la producción de ATP (14). En obesidad, mecanismos de lipotoxicidad, estados crónicos de estrés oxidativo e inflamación coexisten causando hiperinsulinemia para mantener el nivel normal de glucosa. Estados de hiperglucemia e hiperinsulinemia conducen a un desequilibrio en las rutas metabólicas de PI3K y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), a una alteración vascular y metabólica de insulina, así como a la activación de citocinas proinflamatorias, dislipidemias e índices mayores de hiperglucemia.

Una señal errónea de insulina altera también la composición lipídica de las membranas celulares lo que, en el cerebro, altera el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP) y el grado de fosforilación de tau (21). Los productos afectan la señal de insulina, lo que origina un ciclo vicioso en el que los desórdenes metabólicos inducen el incremento de  $\beta$ A y de hiperfosforilación de tau alterando aún más el metabolismo (21,23). Además, las presenilinas participan en el metabolismo de lípidos de membrana, en procesos como la síntesis de colesterol y de esfingolípidos que a su vez regulan la actividad de las presenilinas creando otro ciclo de retroalimentación negativo en la señal de la insulina (8). Otro factor que interviene en la señalización de insulina es la cantidad de  $\beta$ A que compite con la insulina por el sitio de unión de la enzima degradadora de insulina. Así, elevados niveles de insulina en sangre limitan la degradación de  $\beta$ A favoreciendo la formación de placas neuríticas (21).

La inhibición en el cerebro de la señal de insulina por las vías MAPK y/o PI3K altera la plasticidad sináptica y la arquitectura de las espinas dendríticas como se observa en la EA (16). En un análisis de cerebros con la EA se ha encontrado, respecto a los cerebros sanos, una menor

cantidad de insulina y de receptores, así como mínima respuesta a la insulina también se detectan alteraciones en la actividad de moléculas en las cascadas PI3K y MAPK de la señal de insulina, siendo la extensión de estos cambios proporcionales a la gravedad de la enfermedad (2).

## 7 DISCUSIÓN

Después de desarrollar la revisión bibliográfica, se puede afirmar que se encontraron diversas premisas que se hilan a los presaberes y conocimientos científicos de los autores del trabajo.

La obesidad es un factor de riesgo reconocido para las enfermedades cardiovasculares (ECV) y metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así mismo, la obesidad se ha asociado con la enfermedad de Alzheimer (EA) que es la causa más común de demencia irreversible en adultos mayores. Varios estudios mostraron el vínculo entre la obesidad y la EA ya que existen mecanismos moleculares que hacen de la obesidad un precursor para dicha patología, el vínculo patológico más probable es un estado de resistencia a la acción de la insulina (RAI) mediado por la inflamación. En un estado de RAI las células no reconocen a la insulina es decir se vuelven resistentes, esto lleva a no admitir la glucosa en su interior por lo tanto el nivel de glucosa en sangre aumenta, esto se conoce como hiperglucemia, que a su vez estimula la sobreproducción de insulina en el páncreas y con el tiempo, lleva al organismo a desarrollar una DM2.

La aparición de un estado RAI es favorecido por la inflamación crónica de bajo grado que acompaña a la obesidad, ya que el tejido adiposo obeso, secreta mediadores proinflamatorios denominados adipocinas, estos junto al exceso de ácidos grasos libres vulneran la barrera hematoencefálica (BHE) haciendo un desequilibrio del sistema inflamatorio periférico en el encéfalo. Las adipocinas secretadas por el tejido adiposo tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y las interleucinas 1-beta y la 6 (IL-1 $\beta$ , IL-6) que son las que atraviesan la BHE, estos factores proinflamatorios activan la microglía residente en el sistema nervioso central (SNC) e inducen en el encéfalo una respuesta local inflamatoria, hay que tener en cuenta que la inflamación juega un papel al inicio de protección. La sobreactivación microglial induce la

liberación de citoquinas las cuales van a perpetuar la inflamación del encéfalo (encefalitis), esta cronicidad se vuelve perjudicial para las neuronas; de hecho, varios de los artículos mostraron que la cantidad de microglía en cerebros enfermos de Alzheimer es mayor que en cerebros sanos, así mismo cuanto más avanzada está la enfermedad, más activas y numerosas son las moléculas que regulan la actividad de las células gliales, de ahí que un bloqueo de la encefalitis va a disminuir los problemas de memoria derivados de la EA y puede detener su progresión.

Igualmente se ha demostrado que, durante un envejecimiento normal, los ácidos grasos se acumulan en el cerebro lentamente, sin embargo, en la obesidad los ácidos grasos se acumulan más rápido siendo los desencadenantes de la EA. Los ácidos grasos libres son el resultado de un tejido adiposo expandido al límite que es incapaz de seguir acumulando lípidos, estos ácidos migran hacia órganos que no están diseñados para el almacenamiento de grasas por lo tanto generan lipotoxicidad en órganos como el páncreas, el hígado, el músculo, a nivel del sistema nervioso periférico y en el SNC. En el encéfalo, un exceso de acúmulos de grasa produce toxicidad neuronal con efectos mortíferos por su potente componente oxidativo de grasas. Pero también estos acúmulos activan rutas metabólicas no oxidativas como la formación de ceramidas, degradación lisosomal y generación de estrés de retículo endoplasmático, que a su vez estimula señales asociadas a apoptosis, común en enfermedades relacionadas con la acumulación ectópica de ácidos grasos.

### **7.1. RIESGO DE SESGO**

Los sesgos de la presente revisión correspondieron a la poca información que existe desde hace 5 años sobre la relación de la grasa visceral con la enfermedad de Alzheimer, por lo tanto, se amplió a una búsqueda de información contenida desde hace 10 años.

## 8. CRONOGRAMA

<i>ACTIVIDADES</i>	<i>TIEMPO DE DURACION</i>															
	<i>Febrero 2024</i>				<i>Marzo 2024</i>				<i>Abril 2024</i>				<i>Mayo 2024</i>			
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Elección del tema de investigación																
Buscar y analizar información en bases de Datos																
Redacción de marco de referencia																
Desarrollo de revisión bibliográfica																
Revisión y ajuste de información y protocolo																
Presentación y sustentación del caso																

**Fuente propia: (Autores del trabajo)**

## 9. PRESUPUESTO

RUBRO	JUSTIFICACIÓN	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Material es y suministros (Papelería, bolígrafos, Internet)	Herramientas necesarias para la recopilación de información.	\$ 3.000	\$ 427.000
Transporte	Gastos generados para la movilización a lugares puntos de encuentro para asesorías.	\$ 4.000	\$ 32.000
Refrigerios	Consumo de alimentos durante las reuniones de trabajo en equipo.	\$ 3.000	\$ 15.000
Llamadas telefónicas	Uso de telefonía celular para comunicación entre el equipo de trabajo y tutor.	\$ 10.000	\$ 30.000
Varios e imprevistos	Se dispone de cantidad de dinero excedente para cubrir otros gastos que posiblemente puedan ocasionarse.	\$ 65.000	\$ 65.000
Total de presupuesto			\$ 569.000

**Fuente propia: (Autores del trabajo)**

## 10. CONCLUSIONES

1. Se lograron investigar e identificar 2489 artículos publicados en las diferentes bases de datos antes mencionadas, estos artículos muestran que la obesidad estimula un estado de inflamación crónica afecta la integridad de las células así mismo muestran la fisiología de la obesidad y del Alzheimer.
2. Se clasificaron 19 artículos que cumplían con los criterios de selección, inclusión y exclusión mencionados en la metodología del trabajo centrados en la inflamación crónica precursora de la enfermedad de Alzheimer.
3. Se pudo evidenciar que la obesidad, produce un estado de resistencia a la acción de la insulina periférico sistémico a través de la translocación de ácidos grasos libres y acumulación de grasa ectópica, y de la respuesta inmunitaria proinflamatoria. A su vez, la neurodegeneración se produce por un estado de resistencia a la acción de la insulina central causada por dos mecanismos: uno mediado por factores endógenos al sistema nervioso central como los genéticos, metabólicos y neurohormonales y el otro, relacionado con resistencia a la acción de la insulina periférica que produce exceso de ceramidas tóxicas.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesidad y deterioro cognitivo: papel de la inflamación y los cambios vasculares. *Front Neurosci* [Internet]. 2014 [citado 18 marzo 2024]; 8:375. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237034/>
2. Nuzzo D, Picone P, Baldassano S, Caruana L, Messina E, Marino Gammazza A, et al. Insulin resistance as common molecular denominator linking obesity to Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2015 [citado 18 marzo 2024]; 12(8):723-35. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205012666150710115506>
3. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex* [Internet]. 2017 [citado 19 marzo 2024]; 153:214–28. Disponible en:  
[https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM\\_153\\_2017\\_2\\_214-228.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf)
4. ¿Qué es el Alzheimer? [Internet]. Alzheimer's Association. 2023 [citado 18 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/que-es-la-enfermedad-de-alzheimer>
5. Ira S. *Fisiología Humana*. 13.<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
6. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, & Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* [Internet]. 2022 [citado 18 marzo 2024]; 55(1):31-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
7. Pan D, Li G, Jiang C, Hu J, & Hu X. Mecanismos reguladores de la polarización de macrófagos en el tejido adiposo. *Front. Immunol* [Internet]. 2023 [citado 18 marzo

- 2024]; 14:1149366. Disponible en: DOI:  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1149366>
8. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Obesity-induced cerebral hypoperfusion derived from endotelial dysfunction: one of the risk factors for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer* [Internet]. 2014 [citado 18 marzo 2024]; 11(8):733-44. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.2174/156720501108140910120456>.
  9. Ghosh S. Ectopic fat: The potential target for obesity management. *J Obes Metab*[Internet]. 2014 [citado 18 marzo 2024]; 1:30-38. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.4103/2347-9906.123883>
  10. Maurer K, Maurer U. Alzheimer la vida de un médico, la historia de una enfermedad. España: Edita: Díaz de Santos [Internet]; 2005 [citado 18 marzo 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=265485>
  11. Hardy J. Cien años de investigación sobre la enfermedad de Alzheimer. *Neuron* [Internet]. 2006 oct 5 [citado 19 marzo 2024]; 52:3–13. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0896-6273%2806%2900723-9>
  12. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides – lipotoxic inducers of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 oct [citado 19 marzo 2024]; 26(10):538-50. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.006>
  13. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, Tan L. Factores de riesgo vascular de la mediana edad y riesgo de enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática y un metaanálisis. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2014 [citado 19 marzo 2024]; 42(4):1295-310. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-140954>

14. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, DeFelice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2014 feb [citado 19 marzo 2024]; 10:S76-83. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.010>
15. Gonzalez Caldito N. Papel del factor de necrosis tumoral alfa en el sistema nervioso central: un enfoque en los trastornos autoinmunes. *Front. Immunol* [Internet]. 2023 [citado 19 marzo 2024]; 14:1213448. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1213448/full>
16. Zamora Moratalla A. Plasticidad sináptica en el hipocampo regulada por factores endocrinos. Papel de la prolactina [Tesis Doctoral]. Universidad autónoma de Madrid; 2017.
17. Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Asamblea Médica Mundial; 2013
18. Resolución 8430 de 1993 [Internet] Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. [citado 2 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
19. Ley 23 de 1981 [Internet]. Congreso de la república. Bogotá-Colombia [citado 2 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=68760>
20. Asamblea Medica Mundial. Informe Belmont – Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación [Internet]. Asamblea Medica

- Mundial; 18 abril 1979 [citado 2 marzo 2024]. Disponible en:  
<https://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
21. Alcolea D, Martínez-Lage P, Sánchez-Juan P, Olazarán J, Antúnez C, Izagirre A, ET-AL. Amyloid precursor protein metabolism and inflammation markers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* [Internet] 2015 [citado 19 marzo 2024]; 18;85(7):626-33. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001859>
  22. De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. ¿Cómo se desarrolla la resistencia cerebral a la insulina en la enfermedad de Alzheimer? *Alzheimers Dement* [Internet]. 2014 Feb [citado 19 marzo 2024];10(1 Suppl):S26-32. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.004>
  23. De la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014 [citado 19 marzo 2024]; 88(4):548-59. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.012>

