



Obesity: a risk for Alzheimer's disease? II. Connecting therapies

Title in Spanish: *Obesidad: ¿un riesgo para la enfermedad de alzheimer? II. Conectando terapias*

Arantxa Rodríguez-Casado^{1*}, Adolfo Toledano-Díaz^{2*}, María-Isabel Álvarez¹, Adolfo Toledano^{1, 3**}

¹Instituto Cajal, CSIC, Madrid. ²Departamento de Reproducción. INIA. Madrid. ³ Académico Correspondiente, RANF.

ABSTRACT: At present, more and more studies suggest that obesity and Alzheimer's Disease (AD) are chronic disorders connected by common pathogenic mechanisms, being the resistance to the action of insulin (RAI) a key element, generally induced by pro-inflammatory processes. Obesity can be considered a trigger for AD (see the first part of this monograph) (1). Taking into account that AD is a pathological process that does not currently have an effective preventive or curative treatment, it is especially important to prevent and combat all risk factors for AD. Being a very important of these factors obesity and its pathological consequences (many of them concomitant with AD, such as type 2 diabetes), the study of the pharmacological and non-pharmacological treatments of these pathological situations are of prime importance. Obesity is increasing worldwide and is already a serious health problem in many countries. Both as a measure of general health of the population, and when the first symptoms occur in a particular individual (at any age, from youth to old age), an appropriate life regime must be implemented (healthy lifestyle, exercise, absence of stress, adequate diet) to prevent obesity. In some mild cases, certain medications may be used, but these are especially indicated in chronic cases refractory to non-pharmacological treatments. Many of these drugs also have effects on type 2 diabetes as well as neurodegeneration that lead to AD in the early stages of the process. In this part of the monograph, pharmacological treatments, indicating the substances that are currently used, and the effects of feeding on the common pathological process, are reviewed.

RESUMEN: Cada vez son más los estudios que sugieren que la obesidad y la Enfermedad de Alzheimer (EA) son trastornos crónicos conectados mediante mecanismos patogénicos comunes, siendo la resistencia a la acción de la insulina (RAI) una pieza clave, generalmente inducida por procesos pro-inflamatorios. La obesidad se puede considerar un desencadenante de la EA (ver la primera parte de la monografía) (1). Teniendo en cuenta que la EA es un proceso patológico que actualmente no tiene un eficaz tratamiento preventivo o curativo, es de especial importancia prevenir y combatir todos los factores de riesgo de EA. Siendo un factor muy importante la obesidad y sus consecuencias patológicas (muchas de ellas concomitantes con la EA, como la diabetes tipo II – DT2). La obesidad está aumentando en todo el mundo y ya es un grave problema sanitario en muchos países. Tanto como medida de salud general de la población, como cuando se dan los primeros síntomas en un individuo en concreto (a cualquier edad, desde la juventud a la senectud), se debe implantar un régimen de vida adecuado (estilo de vida saludable, ejercicio, ausencia de estrés, dieta adecuada) para prevenir la obesidad. En algunos casos leves, pueden emplearse ciertos medicamentos, pero estos están especialmente indicados en casos crónicos refractarios a tratamientos no farmacológicos. Muchos de estos medicamentos tienen efectos también sobre la diabetes tipo 2 así como sobre la neurodegeneración que conduce a la EA en las fases más iniciales del proceso. En esta parte de la monografía se revisan especialmente los tratamientos farmacológicos, reseñando las sustancias que se emplean en la actualidad, y los efectos de la alimentación en el proceso patológico común.

* Autores principales

** **Corresponding Author:** atoledano@cajal.csic.es

An Real Acad Farm Vol. 84, Nº 4 (2018), pp. 346-358

Received: December 13, 2018 **Accepted:** December 14, 2018

Language of Manuscript: Spanish

Lista de abreviaturas: DT2: diabetes de tipo 2; EA: enfermedad de Alzheimer; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos EEUU (*Food and Drug Administration*); RAI: resistencia a la acción de la insulina; SNC: sistema nervioso central.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad, que es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular y una condición prevalente en diabetes de tipo 2 (DT2) (2-4), se ha vinculado también con un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (EA). Esto se ha documentado en la primera parte de esta monografía (1). Numerosos estudios sobre la patogenia de la obesidad y EA indican que la inflamación

y defectos en las rutas de la señalización de la insulina son mecanismos compartidos en ambos trastornos (5-11). La obesidad conduce a una resistencia a la acción de la insulina (RAI) periférica, esencialmente a través de la translocación y acumulación ectópica de ácidos grasos y mediante una respuesta inmune pro-inflamatoria (3, 12). Ciertas citoquinas pro-inflamatorias generadas durante el proceso de obesidad contribuyen a una inflamación cerebral (13), induciendo un estado de RAI en las neuronas que, en última instancia, produce hiperinsulinemia en el cerebro y disfunción neuronal (6, 7, 11, 14-16), ambas patologías observadas en pacientes de Alzheimer. Por otra parte, estudios en humanos (17-18) y en animales (19-22) indican que, además de la inflamación, existe otro mecanismo vinculado a la obesidad que influye sobre el daño cognitivo: la lipotoxicidad de un exceso de ácidos grasos.

La obesidad causa una expansión límite del tejido adiposo que le incapacita para seguir acumulando lípidos, derivándolos, como ácidos grasos libres, hacia tejidos no diseñados para almacenar grasas, produciendo lipotoxicidad a nivel periférico (páncreas, hígado, músculo) (3). De esta forma, los lípidos tóxicos, incluyendo ceramidas, cruzan la barrera hematoencefálica (cuya permeabilidad está alterada posiblemente por una hiperinsulinemia prolongada en condiciones de obesidad – 23-25), produciendo estrés oxidativo y activando la microglía residente del SNC, induciendo en el cerebro una respuesta local inflamatoria (26-27) que interfiere la unión entre la insulina y su receptor (19, 28).

Durante el envejecimiento normal, los ácidos grasos se acumulan lentamente en el cerebro. Sin embargo, este proceso parece que se acelera notablemente cuando el individuo posee isoformas de genes que predisponen a la EA (29, 30). EL aumento de ácidos grasos intracelulares activa rutas metabólicas no oxidativas como aquellas relacionadas con la formación de ceramidas, la degradación lisosomal y la generación de estrés de retículo endoplasmático que, a su vez, estimulan señales asociadas a procesos de apoptosis (3).

Lo más probable es que obesidad y Alzheimer sean el resultado de similares desequilibrios metabólicos subyacentes manifestados de forma diferente dependiendo del órgano afectado. Los cerebros con Alzheimer revelan una pérdida de sensibilidad a la insulina y alteraciones en sus rutas de su señalización (1, 11, 31-32). La insulina, así como factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), regulan la supervivencia neuronal, el metabolismo energético y la plasticidad/adaptación neurogliales, todos ellos procesos asociados al aprendizaje y la memoria (1, 31-32). Ciertos estudios sugieren que la EA es una forma específica de diabetes cerebral en la que la deficiencia de insulina es determinante en el deterioro cognitivo y la neurodegeneración (11, 33). Incluso algunos autores la denominan *diabetes de tipo 3* (1, 11, 31, 33-36). Otros investigadores, sin embargo, consideran que un término más preciso para describir el estado del cerebro en la EA sería *síndrome de resistencia cerebral a la acción de la*

insulina (37-39).

Muchos estudios clínicos y epidemiológicos indican que el estilo de vida, especialmente un patrón alimentario adecuado, es crucial en el control y la prevención de la EA (40-44). Una dieta con alto contenido en grasa altera los sistemas periférico e hipotalámico de regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético (45).

En esta parte de la revisión, se presentan las terapias farmacológicas y no farmacológicas actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad, resistencia a la insulina y Alzheimer (Obesidad-RAI-EA) desde su consideración de trastornos con un origen molecular común.

2. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS PARA EL COMPLEJO OBESIDAD-RAI-EA

Los tratamientos orientados a prevenir y/o corregir eventos asociados a la obesidad podrían ser de beneficio terapéutico para la mejora del deterioro cognoscitivo debido a la conexión Obesidad-RAI-EA. De hecho, algunos tratamientos prescritos en DT2, cuya acción mejora la señalización de la insulina, se están probando como potenciales terapias para la EA con resultados prometedores. A día de hoy no existe una cura para el Alzheimer ni tratamiento para evitar su progresión. Existen cuatro medicamentos aprobados para el tratamiento de la EA clasificados en dos grupos (46): inhibidores de la colinesterasa (**donepezilo, rivastigmina y galantamina**) (47) y un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (**memantina**) (48). Estos tratamientos mejoran los síntomas entre seis y doce meses, pero no actúan sobre el proceso patológico subyacente de la EA (46). Existen en estudio Fase II/III unos pocos fármacos innovadores (aunque no se espera una rápida aprobación) y también unas cincuenta moléculas en fase pre-clínica.

2.1. Tratamiento terapéutico de la obesidad

La promoción de un estilo de vida saludable impide o retrasa el desarrollo de la obesidad (tratamiento no farmacológico) pero se ha comprobado que es necesario un tratamiento farmacológico para ciertos individuos/grupos de la población obesa. Las estrategias contra la obesidad incluyen, en su conjunto, ejercicio, dieta, cirugía, terapias de comportamiento, así como tratamientos farmacológicos (49). Generalmente se deben utilizar diversos abordajes en combinación. La cirugía bariátrica es eficaz y mejora la supervivencia (50). Sin embargo, las complicaciones quirúrgicas y postoperatorias y la frecuente necesidad de re-intervención, hace que este procedimiento se reserve para los casos de obesidad mórbida (50).

Los tratamientos farmacológicos se dirigen a corregir funciones controladoras del SNC (regulación de la ingesta y/o el metabolismo) o reguladores periféricos (51-52). En conjunto se puede decir que se han aprobado por la FDA y/o la EMA bastantes medicamentos que se consideraron eficaces tras los correspondientes ensayos clínicos en fase I-III. Desgraciadamente, en la práctica clínica, se mostraron muchos de ellos poco útiles o inductores de

graves problemas secundarios (cardiovasculares, psiquiátricos, neurológicos).

En el momento actual se pueden mencionar las siguientes moléculas, que bajo estricto control médico, han sido aprobadas para el control de la obesidad y se prescriben de manera habitual:

Liraglutida. Agonista del receptor GLP-1 (receptor del péptido similar al glucagón tipo 1). Fue aprobado por la FDA en 2014 y por la EMA en 2015. Puede inducir efectos secundarios (náuseas, diarrea, vómitos, alteraciones tiroideas y pancreatitis, e incluso inducir problemas oncológicos). Comercializado como *Saxenda* para perder peso, era un antidiabético tipo 2 ya casi no utilizado y puede hacer disminuir hasta 10 kg en 2 años (53).

Fentermina-Topiramato. Prescrito como politerapia. La fentermina actúa sobre el SNC, estimulando el Sistema Simpático e induciendo una sensación de saciedad. El topiramato activa los canales iónicos regulados por GABA e inhibe la carbónico anhidrasa. Tiene efectos secundarios (parestias, estreñimiento, insomnio, alteraciones cardiovasculares, etc.). Fue aprobado por la FDA en 2012 (aunque su aprobación inicial fue revocada con posterioridad)

Naltrexona-Bupropión. Prescrito como politerapia, es, quizás, el tratamiento más utilizado hoy en día. Controla los mecanismos cerebrales de ingesta y metabolismos. Este complejo es inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina (Bupropión) y antagonista de receptores opiáceos (Naltrexona). Puede producir náuseas y trastornos gastrointestinales. Fue aprobado por la FDA en 2014 aunque falta la aprobación de la EMA.

Se tienen también que mencionar dos substancias en avanzado proceso de aprobación mundial:

- **Cellistat:** Inhibidor de la lipasa pancreática que ya ha superado en Japón la fase III de ensayos clínicos. Puede producir trastornos digestivos (incontinencia fecal, flatulencia, espasmos intestinales) pero es generalmente bien aceptada.

- **Tesofensina:** Inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina. Disminuye el apetito. Puede producir dolores de cabeza, náuseas, insomnio, diarrea y vómitos. Asimismo se ha asociado a cáncer de tiroides. Originalmente se ensayó como medicación anti-Alzheimer y anti-Parkinson, pero no superó la fase de ensayo clínico III en estas indicaciones terapéuticas.

También hay que reseñar tres substancias que actualmente han sido retiradas en la mayoría de los países pero que se siguen utilizando en algunos de ellos tras su aprobación a escala mundial hace ya varios años.

Sibutramina: es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina, que tiene el efecto de suprimir el apetito actuando sobre el complejo amigdalino. Su acción es parecida a la de las anfetaminas (se trata de hecho de un derivado de la anfetamina) y los

antidepresivos tricíclicos usados hace años. Todos ellos producían graves problemas cardiovasculares secundarios. Fue aprobada a nivel mundial (FDA) a principios de los años 90 del pasado siglo, pero oficialmente abolido su uso en 2010.

Orlistat. Inhibidor de la lipasa pancreática, aprobado por la FDA y EMA en la década de los noventa del siglo pasado, se ha ido retirando del arsenal terapéutico en los últimos diez años por su posible inducción de tumores, además de tener graves problemas gastrointestinales (incontinencia fecal, diarreas). Actúa sobre diferentes sistemas neurotransmisores (aminérgicos, peptidérgicos) y afecta a la regulación hipotalámica controladora del apetito y la ingesta.

Locaserin. Es un agonista de receptores para serotonina. Fue aprobado por la FDA en 2012, pero ha sido retirado en muchos países. Producía trastornos digestivos diversos, así como alteraciones de la actividad cerebral (dolor de cabeza, alteraciones motoras, vértigos). La EMA no la aprobó.

A estos medicamentos aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento a largo plazo de la obesidad, habría que añadir otras substancias para un empleo a corto plazo (únicamente durante unas pocas semanas): Bidietilpropión, Benxfetamina, Fendimetracina y Fentermina (54).

Es necesario hacer hincapié en el hecho de que los antiguos tratamientos de la obesidad con anfetaminas y sus derivados fueron ya proscritos en todos los países hace años por sus graves problemas cardiovasculares secundarios. Sin embargo, se siguen utilizando de manera ilegal en ciertos círculos paramédicos no bien controlados.

Las recientes estrategias para el diseño de fármacos contra la obesidad se basan en el estudio de la influencia sobre los patrones de comportamiento alimentario de señales hormonales que conectan el sistema periférico con el SNC. Estas señales proceden del intestino (péptido similar al glucagón-1, GLP-1; péptido YY, PYY; colecistoquinina, CCK y grelina), páncreas (insulina, amilina, polipéptido pancreático) y del tejido adiposo (leptina, adiponectina) (52, 55-56). En este contexto, la investigación básica y aplicada ha comenzado a evaluar el potencial terapéutico de la combinación de tales moléculas, ya sea entre sí (amilina/leptina) o con agentes de acción central (amilina o pramlintida con Fentermina o Sibutramina) (57).

En cuanto a la capacidad de que los fármacos anti-Alzheimer tengan efecto sobre el tratamiento de la obesidad o de la RAI existen pocos trabajos concluyentes, aunque en la mayoría de las monografías dedicadas al tema se sugiere que son de efectos positivos en ambos casos, EA y alteraciones metabólicas relacionadas con el uso de la glucosa y los lípidos. Podemos señalar un trabajo reciente, experimental en el que los efectos centrales de la memantina son beneficiosos para un modelo experimental de ratón que padece obesidad y EA familiar (58).

2.2. Tratamiento terapéutico para la resistencia a la acción de la insulina (RAI)

A día de hoy todavía no se ha aprobado ningún medicamento de manera específica para prevenir o tratar la resistencia a la insulina. En su lugar, se prescribe la terapia (farmacológica o no farmacológica) indicada para la diabetes tipo 2. Ejercicio físico, dieta adecuada y algún medicamento, como metformina, podrían prevenir o retrasar la aparición de la diabetes (*Diabetes Prevention Program Research Group*, 2015). Cuando ya existen síntomas sistémicos de resistencia a la acción de la insulina, o una DT2 manifiesta, se pueden utilizar diversos tipos de medicamentos aparte de la insulina inyectable (que en diferentes protocolos de actuación puede situarse a varios niveles de elección, desde pasos intermedios hasta la consideración de último recurso terapéutico). La insulina intranasal/inhalada no parece tener eficacia suficiente para desbancar a la inyectada. Entre estos medicamentos se pueden señalar:

Inhibidores de la alfa-glucosidasa (como Icarbasa) que retrasan la absorción y digestión de los hidratos de carbono.

Sulfonilureas (Glibenclamida, Glimpeprida, Glisazida) y **meglitinidas** (Repaglinida, Mitiglinada) que actúan sobre las células pancreáticas secretoras de insulina (59).

Miméticos de amilina. En los pacientes con DT2, tras la ingesta, los niveles en plasma de amilina (una hormona neuroendocrina producida y secretada junto con la insulina por las células beta) son la mitad que en personas sanas. Ciertas terapias compensan esta falta de amilina a través de miméticos de amilina, como pramlintida, que modulan el vaciado gástrico, evitan el aumento postprandial de glucagón en el plasma y promueven la saciedad, lo que lleva a la disminución de la ingesta de calorías y la consiguiente pérdida de peso (59).

Tiazolidenodonas (TZDs). Son agonistas duales de PPAR y (receptores de activación de proliferación de peroxisomas) que modulan el metabolismo de lípidos y glucosa (60). Las TZDs aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen los niveles de insulina y glucosa en plasma (5, 61) También estos medicamentos parecen regular la función vascular y reducir la inflamación (5, 61). En Europa se habían aceptado dos medicamentos de este tipo (Rosiglitazona y Proglitazona) (62) pero se han suspendido en muchos países por provocar problemas cardiovasculares (63).

Biguanidas. En este grupo de medicamentos hay que destacar la **Metformina**, quizás la sustancia más prescrita en DT2. Entre sus efectos figura la disminución de absorción de glucosa, el aumento de captación de glucosa en tejidos periféricos vía reducción de resistencia a la insulina (RAI) y reducción de niveles de insulina en plasma (64). En muchos estudios se ha demostrado que esta sustancia disminuye el sobrepeso y mejora el perfil lipídico y previene las alteraciones vasculares (65). Su mecanismo de acción podría radicar en el control de la expresión del receptor de insulina y en la activación de la

tirosina quinasa (66). Esta sustancia, a diferencia de otras anti-DT2, no parece provocar hiperinsulinemia ni hipoglucemia.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) Actualmente existen tres sustancias aprobadas por la FDA: Sitagliptina, Saxagliptina y Linagliptina. En Europa también está aprobada la Vidagliptina. Son agonistas del receptor GLP-1 (67). Aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa, así como el vaciado gástrico, la reducción de glucagón postprandial y la ingesta de alimentos (53). Sus efectos beneficiosos se han ampliado a la disminución de riesgo cardiovascular (68).

2.3 Tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer

Como se ha comentado, solo 4 medicamentos tienen la indicación específica para la EA, pero no se han demostrado excesivamente eficaces. Por ello, se han empezado a utilizar el reposicionamiento de fármacos para el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento de la EA. La estrategia consiste en buscar nuevas aplicaciones para fármacos ya existentes con potencial eficacia en EA, realizando los ensayos clínicos pertinentes para conseguir la aprobación de la nueva indicación en EA. Se ha tenido éxito en obesidad, enfermedades cardiovasculares (69) y cáncer (70). La aprobación de Memantina en EA proviene de esta estrategia. Desde hace unos pocos años se están ensayando antidiabéticos, antihipertensivos, antibióticos y retinoides en terapias contra la EA (71-72)

Numerosos antidiabéticos han sido ensayados contra la EA con resultados significativos en la prevención e, incluso, en las primeras fases de la demencia, pero con poca eficacia cuando esta patología ya se ha establecido. La pérdida de peso, el ejercicio y una dieta adecuada pueden frenar el progreso de un Alzheimer inicial (40, 41, 43, 73). Sin embargo, no se ha probado la ralentización del deterioro cognitivo si estos cambios en el estilo de vida se inician una vez diagnosticada la enfermedad (74). Se ha demostrado en humanos que, en algunos casos, la insulina intranasal mejora la cognición, la atención y la memoria al tiempo que reduce los niveles de las proteínas beta-amiloide $\text{-A}\beta\text{-}$ y tau y regula el metabolismo de la glucosa (75-76). Esto indica que la intervención en la señal de la insulina es una estrategia posible para mejorar las funciones cerebrales. No obstante, la insulina intranasal por sí misma es eficaz sólo en un estado inicial de la enfermedad (75) y en no portadores del alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (APOE $\epsilon 4$) (77). El fracaso de fármacos antidiabéticos (sulfonilureas, meglitinidas, insulina) en ensayos clínicos de EA en esas etapas, indica que mejorar la RAI periférica para restaurar la cognición en la demencia resulta ineficaz (78-79). Tampoco se ha demostrado la eficacia de metformina ya que favorece la acumulación de $\text{A}\beta$ por afectar la expresión y actividad de la β -secretasa-1 (BACE-1 o enzima de escisión del sitio 1 de la APP, proteína precursora de amiloide), que es una enzima clave en la escisión patológica de la APP (80) y un objetivo terapéutico en Alzheimer.

A pesar de que la administración de TZDs aumenta el

riesgo de insuficiencia cardíaca en sujetos con prediabetes o DT2 (63), los compuestos Rosiglitazona y Pioglitazona tienen potencial para una terapia preventiva de EA (5, 81). Ambos, podrían tener un papel relevante en la regulación de la cascada amiloidea pues existen evidencias de que los agonistas de PPAR pueden reprimir la expresión de la enzima BACE-1 así como estimular la eliminación de los agregados A β ya existentes (82). De hecho, en cerebros de ratones transgénicos tratados con Rosiglitazona (83) y Pioglitazona (84) se ha observado un efecto positivo sobre las placas de A β , la microglía activada y los marcadores inflamatorios, todos ellos factores patológicos de Alzheimer.

Existen fármacos **antidiabéticos** bien tolerados candidatos prioritarios para el desarrollo de agentes terapéuticos contra EA (67, 85). Este es el caso del GLP-1, uno de los dos principales péptidos **incretinas**, llamados así porque su secreción por el intestino en respuesta a los alimentos, estimula la liberación de insulina desde el páncreas mediada por los niveles de glucosa (86). Como la insulina, el GLP-1 se produce en el cerebro (87) con numerosas funciones fuera del páncreas, incluyendo la neuroprotección (85, 88-89), la promoción de la neurogénesis (90) y la disminución de la respuesta inflamatoria crónica en el cerebro (88, 90-91). Esta estrategia de tratamiento se podrá mejorar mediante el desarrollo de agonistas duales de GLP-1 y otro péptido incretina, el polipéptido gástrico inhibitorio (GIP) (92). Se ha demostrado que agonistas duales de GIP son más eficaces que los agonistas GLP-1 para reducir la RAI periférica (68, 93). En los próximos años podría estar preparada una segunda generación de tratamientos basados en péptidos incretinas para aplicaciones clínicas contra el Alzheimer.

También se progresa en el reposicionamiento de **antihipertensivos** para EA. Estos agentes parecen ejercer efectos neuroprotectores que podrían resultar beneficiosos para el tratamiento de la EA (71). Los bloqueadores del receptor de angiotensina y los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) son candidatos para el tratamiento de la EA por inhibir la deposición de A β y la fosforilación de la proteína tau (94-95). Otros fármacos antihipertensivos usados son los bloqueadores de canales de calcio que, por su efecto vasodilatador reducen la producción y agregación de A β , y su neurotoxicidad, mejorando la función neuronal tanto *in vivo* como *in vitro* (96-97).

La **Minociclina** (tetraciclina) es un neuroprotector que inhibe la activación microglial y tiene capacidad para modular la excitotoxicidad inducida por glutamato (98). La minociclina protege contra la neurotoxicidad inducida por esfingomielinasa/ceramida a través de mecanismos anti-inflamatorios, anti-apoptóticos y antioxidantes (99). Además, disminuyen la neuroinflamación inducida por trastornos metabólicos (100). En modelos transgénicos con patología amiloide se observa que la Minociclina reduce la actividad de BACE-1 ralentizando la formación de agregados de A β e inhibiendo los signos de inflamación

temprana que preceden a la aparición de placas seniles (101).

Se ha postulado la terapia con **retinoides** como tratamiento de la EA. Estas sustancias juegan un papel esencial en el desarrollo neurológico y en el SNC adulto. En modelos animales de EA se ha visto que los retinoides ejercen un efecto antioxidante, y que inhiben los depósitos de A β previniendo la disfunción mitocondrial y la producción de IL-6, ambos procesos inducidos por los depósitos de A β (102-103). Estos fármacos, también impiden la hiperfosforilación de la proteína tau y la neuroinflamación facilitando la supervivencia de neuronas del hipocampo así como la restitución del déficit cognoscitivo (102-103). Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares producidos en la etapa final de la enfermedad son considerados por algunos autores como una respuesta adaptativa al estrés oxidativo subyacente del proceso patológico. La administración de retinoides en estas etapas finales, por tanto, podría incluso suprimir un mecanismo de protección a través de la inhibición de los depósitos de A β (102-103) y por ello deben evaluarse muy bien sus posibles beneficios.

Aunque no todos, algunos estudios epidemiológicos indican que la administración de fármacos **anti-inflamatorios no esteroideos** (AINEs) disminuye la prevalencia de EA (104). Los beneficios, sin embargo dependen de la duración y el momento en que comienza el tratamiento, resultando efectivo cuando los anti-inflamatorios son administrados a largo plazo antes de la aparición de la demencia y podría limitarse a pacientes portadores de la variante APOE ϵ 4 (105). Con este tipo de tratamiento, también habría que evaluar con mucho cuidado el efecto que se produce por la inhibición de la COX-2 (ciclooxigenasa 2) en las neuronas y células gliales ya que, tal como hemos demostrado en ratas tratadas con nicotina, una de las vías de señalización intracelular tras la activación de los receptores colinérgicos-nicotinérgicos es la activación de COX-2 (106-108) y, precisamente la inactivación de estos receptores, parece ser una causa de neurodegeneración /Alzheimer.

Múltiples enfoques dirigidos a nuevas dianas terapéuticas que prevengan la muerte neuronal, estrés oxidativo, la inflamación, las disfunciones del metabolismo lipídico y del colesterol o las alteraciones mitocondriales (todas ellas afectadas por alteraciones de la señalización de insulina a varios niveles), deben ser exploradas para lograr tratamientos eficaces para la EA (de tipo preventivo o parcialmente curativo).

3. TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

Cada vez más estudios sugieren que la prevención de EA podría conseguirse minimizando los factores ambientales de riesgo (41). En el libro *Minimizing the Risk of Alzheimer's Disease* (109) se señala que más de la mitad de casos de EA en todo el mundo podrían evitarse eliminando factores de riesgo modificables tales como depresión, obesidad y tabaquismo, lo que ofrece una nueva perspectiva para la prevención de EA.

Factores ambientales como dieta, actividad física, estilo de vida y estrés físico/mental regulan procesos epigenéticos actuando sobre genes que son responsables del metabolismo y/o la función de proteínas relacionadas con diversas enfermedades, incluida la EA (109-110). De todos los factores ambientales que influyen en el genoma y epigenoma, la alimentación representa probablemente el más fácil de controlar: pequeños cambios en los hábitos alimenticios puede producir un gran impacto, y muy duradero, sobre la salud (109-110). De hecho, se ha demostrado que algunos nutrientes mejoran funciones cognitivas, incluso afectados por EA (110). Evidencias epidemiológicas muestran que una dieta adecuada, el ejercicio, y la educación tienen efectos protectores sobre la función cognoscitiva así como una posible reducción en la incidencia de la EA (40, 41, 109, 111-113).

En situaciones de estrés físico y mental o de aumento del estrés oxidativo (anfetaminas y otros fármacos), incluso animales que nunca acumulan amiloide muestran aumento de proteínas de configuración beta (incluido beta amiloide) (51, 114).

3.1. Actividad y ejercicio físico

El ejercicio regular parece disminuir el riesgo de padecer Alzheimer (40, 73). Varios ensayos clínicos concluyen que el ejercicio aeróbico (como el caminar unos 30-60 minutos diarios forzando ligeramente el ritmo durante algunos minutos) reduce la atrofia cerebral y mejora las funciones cognitivas (111). A cualquier edad, remodela circuitos neuronales, promueve la vascularización cerebral, activa mecanismos genéticos de plasticidad cerebral y estimula la expansión de dendritas y neurogénesis, tal como se ha demostrado en modelos experimentales. En “ambientes enriquecidos”, tales como jaulas con artilugios – ruedas, pasillos, etc - donde los animales realizan ejercicios, tanto los animales jóvenes como seniles mantienen y aumentan sus conexiones sinápticas (sinapsis, espinas) (40, 112-113).

3.2. Alimentación

En los últimos años los estudios sobre el impacto de la dieta en la enfermedad de Alzheimer han proliferado enormemente.

En principio, para algunos autores no existen

evidencias en humanos lo bastante firmes e irrefutables como para determinar si ciertos alimentos, consumidos con moderación o exageración pueden ser beneficiosos o perjudiciales para la salud mental. Pero existen algunos estudios indican que la prevalencia de Alzheimer entre personas de edad avanzada de diferentes etnias como afroamericanos (115) y japoneses (116) que residen en Estados Unidos, con dietas hipercalóricas, es mucho mayor que entre la población que reside en su país de origen. Además, el notable aumento en la prevalencia de EA entre los años 1985 a 2008 en Japón (~6 %), India (~1,3 %) y Corea (~8,0 %) se ha relacionado con los cambios en las dietas nacionales (117). Esto sugiere que la dieta y el estilo de vida influye sobre el componente genético. Una dieta inadecuada promueve deterioro cognitivo, pérdida de memoria y disfunción cerebral manifestados a través de EA (41-43). Por el contrario, ciertos nutrientes ingeridos regularmente parecen prevenir esos daños (43). Sustancias antioxidantes y vitaminas, grasas y carbohidratos saludables y todo lo que regule mecanismos implicados en procesos de obesidad y señalización de insulina que, como resultado reducen el riesgo de padecer EA o ralentizar su progresión (45).

Sin embargo, en modelos animales sometidos a diversos tipos de dietas (hipercalóricas o carenciales en distintos componentes) han mostrado largamente su efecto sobre la salud en general y la estructura y función del cerebro en particular. En estrecha relación con la EA se ha demostrado como animales que nunca acumulan amiloide (ratas, ratones) aumentan APP, proteína amiloidea (Abeta-40; Abeta-42) y microdepósitos de amiloide en sus cerebros cuando están sometidos a dietas hipercalóricas (lípidos y glúcidos) durante un cierto tiempo (58, 118-120). Estudios nuestros (Figura 1) con ratones transgénicos APP/PS-1 (que llevan insertados genes humanos aberrantes –de APP y Presenilina-1– inductores de EA) nos están mostrando como algunas dietas hipercalóricas aumentan de manera significativa la aparición de placas amiloides en el cerebro.

Los efectos de diferentes dietas, así como la implicación de los distintos componentes de las dietas y de los nutrientes, vitaminas, oligoelementos y aditivos, serán analizados en una tercera parte de esta monografía.

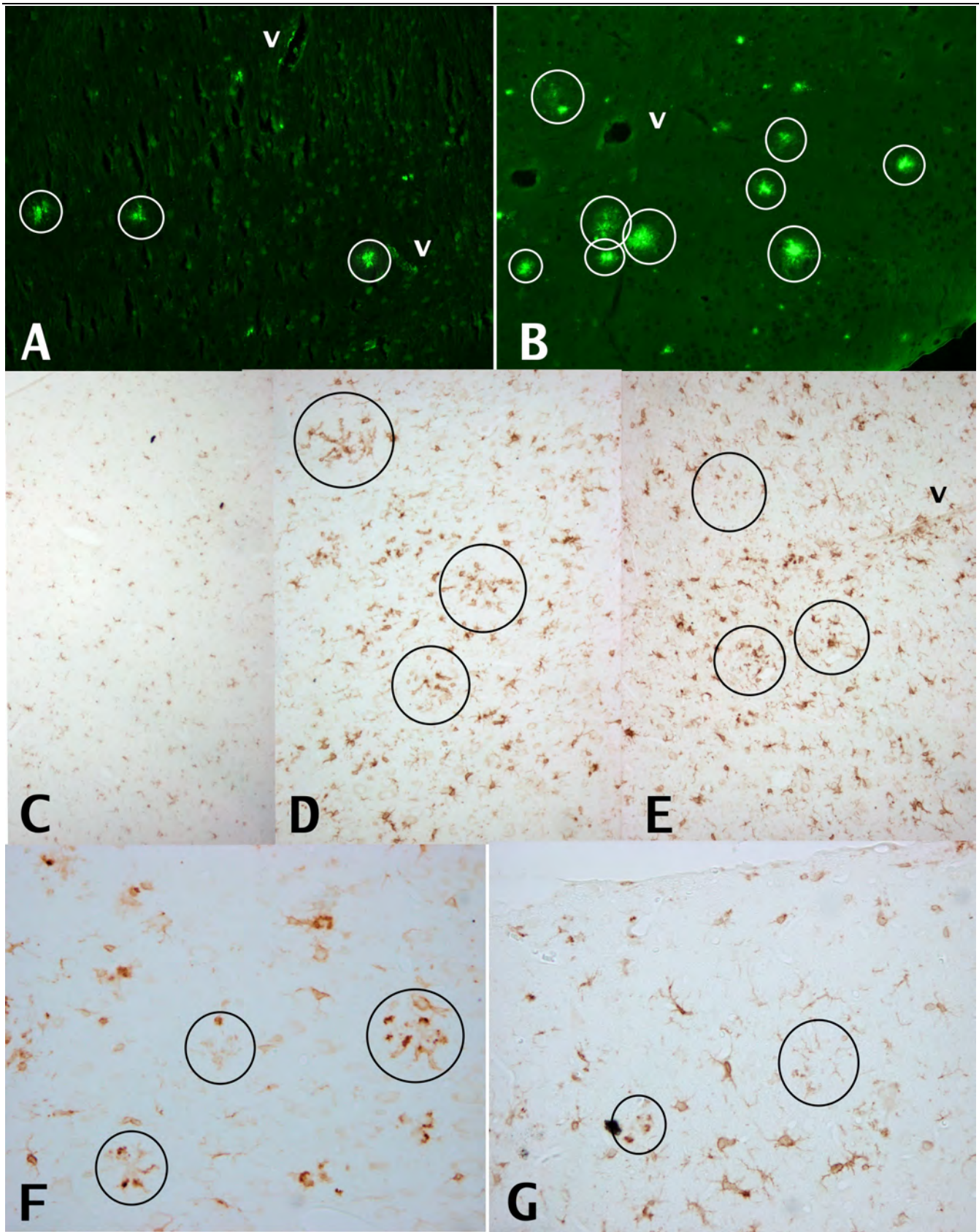


Figura 1. Efecto de la dieta hipercalórica a largo plazo en la neuropatología cerebral en un modelo de Alzheimer experimental (ratón doble transgénico APP-PS1). Los animales APP-PS1 coexpresan dos genes mutados humanos que se han insertado, el gen de la proteína precursora de amiloide –APP- Mo/HuAPP695swe, proveniente de un caso de Alzheimer juvenil (variante “sueca”, swe) y el gen variante de presenilina 1 que presenta una delección del exón 9 –PS1-dE9-. El primer gen aumenta la producción de APP y el segundo conduce a

un metabolismo por la vía amiloidea, incrementando los niveles de del monómero Abeta 1-42. Consecuencia de ello es la producción de placas amiloides que se manifiestan ya a los 2 meses de edad y que crecen en tamaño y en número con la edad. A los 6 meses de edad presentan ya un patrón muy significativo de acumulación amiloidea en casi todas las regiones cerebrales, con grandes placas amiloides de diverso tipo, depósitos granulares más pequeños y ligera acumulación en las paredes de ciertos vasos sanguíneos (congofilia). Entre otros rasgos neuropatológicos destaca la respuesta microglial, mucho más acusada que la que se observa en el envejecimiento normal. En las imágenes se muestran algunas diferencias neuropatológicas entre animales alimentado con una dieta normal (carbohidratos 45%, grasas 4%, colesterol 0%) y otros animales alimentados con una dieta hipergrasa-hipercalórica (carbohidratos 47%, grasas 21%, colesterol 1,3%) durante 5 meses (de 1 a 6 meses de edad). Los animales, tras anestesia, fueron sacrificados por perfusión con paraformaldehído 4%, y sus cerebros fijados e incluidos en parafina para obtener cortes de 5 micras sobre los que llevar a cabo las investigaciones. Para el estudio de las acumulaciones amiloides, se empleó la tinción con tioflavina-S y observación mediante microscopio de fluorescencia. Para el estudio de la reacción microglial se empleó la inmunotinción con el anticuerpo Iba-1 (*Ionized-calcium binding adaptor molecule 1*; una proteína fijadora de calcio específica de células de microglía y macrófagos –células de origen mesodérmico - que aumenta su expresión cuando se producen fenómenos neuroinflamatorios). **Figura A y B.** Depósitos amiloides a los 6 meses de edad en la corteza frontoparietal sensorial (capas IV-V) de un ratón APP-PS1 sometido a dieta normal (**A**) y de otro animal alimentado con dieta hipergrasa-hipercalórica (**B**). Se observa que en el segundo caso aumentan tanto el número como el tamaño de las placas de mayor diámetro como las granulaciones dispersas por el neuropilo. Existen diferentes tipos de placas en ambos casos, de manera similar a lo que se observa en el Alzheimer humano (aunque las placas no son totalmente equiparables entre ratón y humano). Los microdepósitos amiloides sobre los vasos (v) son similares en ambos casos. Ratones controles no transgénicos de 6 meses de edad no muestran ningún tipo de depósitos amiloideo. **Figuras C-G.** Reacción microglial definida mediante inmunotinción con Iba-1. Visión semipanorámica de la reacción microglial a los 6 meses de edad en un caso control en la corteza frontoparietal sensorial (**C**); en un ratón APP-PS1 con dieta normal (**D**) y en otro ratón transgénico con dieta hipercalórica (**E**). Se observa el gran aumento de células de microglía y su mayor expresión/acumulación de Iba-1 en **D** y, sobre todo, en **E**. Las células microgliales en las APP-PS1 aumentan en número (aumento de microglía “residente” e invasión de macrófagos y transformación en células microgliales 121, 122) y se presentan formas muy hipertróficas (**F, G**). Existe aumento tanto de formas microgliales redondeadas, sin prolongaciones, como de formas con abundantes y largas prolongaciones. En el caso de recibir alimentación normal, la hiperplasia microglial es superior dentro o en alrededores de las placas amiloides (**F**) pero en los animales que reciben dieta hipercalórica, la hiperplasia microglial es mayor en la zona del neuropilo libre de depósitos de amiloide, existiendo muchas placas no invadidas por células de microglía (**G**). En estos animales, la microgliosis es mayoritariamente de formas celulares de grandes prolongaciones (**G**). Estos dos distintos tipos morfológicos de células microgliales comparten algunas de sus funciones (especialmente las relativas a la producción de sustancias pro-neuroinflamatorias), mientras difieren en otras (las formas redondeadas pueden tener mayores funciones fagocitarias) (121, 122). A,B=X40; C, D, E=X20; F, G= X100.

4. CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer y la obesidad están relacionadas por mecanismos moleculares comunes. Su vínculo patológico más probable es el estado de resistencia a la insulina que es mediado por inflamación. En la obesidad existe disfunción del tejido adiposo y una consecuente acumulación de grasa ectópica, ambos hechos inductores de inflamación sistémica (y neuroinflamación) y de resistencia a la insulina. Esta resistencia a la insulina es clave para la neurodegeneración Alzheimer y también para el desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). La concomitancia Obesidad-EA-TD2 es muy frecuente (1, 20) y se fundamenta tanto en estudios de fisiología básica y experimental, como en estudios clínicos y estudios epidemiológicos.

Por ello, se puede considerar la obesidad como un desencadenante de EA, además de originar otros graves problemas sistémicos y DT2: combatir la obesidad es prevenir un gran abanico de enfermedades entre ellas la EA. Para evitar todas estas complicaciones en la edad avanzada, se debe tratar la obesidad desde que empiezan sus primeras manifestaciones, en la juventud y/o en la edad madura, con ejercicio, estilo de vida y dietas adecuadas, actuando de manera bien planificada (lo que pudiéramos llamar tratamiento no farmacológico polivalente), asociando algún medicamento si fuera preciso. Diversos medicamentos han sido ensayados para tratamiento contra la obesidad y/o la diabetes tipo 2 con diferente éxito (biguanidas, inhibidores de dipeptidil peptidasa,) pero

ninguno se ha mostrado eficaz para reducir de manera específica la resistencia a la insulina. En la obesidad crónica, existen además medicamentos que han mostrado ser beneficiosos (Liraglutida, Fentermina-Topiramato, Naltrexona-Bupropión) aunque muchos de ellos han sido abandonados aun después de haber logrado su aprobación por la FDA y/o la AMA debido a importantes problemas secundarios.

Dado que no existen medicamentos eficaces contra la EA, la búsqueda de estrategias terapéuticas que minimicen el riesgo de padecer la enfermedad es especialmente importante. En este sentido, numerosos antidiabéticos (como las tiazolidenodonas y otras sustancias mencionadas en esta monografía) han sido ensayados con resultados significativos en la prevención de la demencia o como herramienta para ralentizar el curso clínico en las fases tempranas de la EA, aunque ya se acepta que no son útiles en fases más avanzadas.

Lo que es totalmente concluyente es el hecho de que un estilo de vida saludable (sin estrés físico y mental, practicando ejercicio moderado y teniendo una alimentación correcta) previene tanto la obesidad y la diabetes tipo 2, como la enfermedad de Alzheimer.

5. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

6. REFERENCIAS

1. Rodríguez-Casado A, Toledano-Díaz A, Toledano A.

- Obesidad: ¿un riesgo para la enfermedad de Alzheimer?. I. Mecanismos Moleculares comunes. *An Real Acad Farm* 2016; 82:303-316.
2. Zhang PY. Cardiovascular disease in diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(15):2205-14.
 3. Ghos S. Ectopic fat: The potential target for obesity management. *J Obes Metab Res* 2014;1(1):30-8.
 4. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015; 125(5):1790-2.
 5. Hildreth KL, VanPelt RE, Schwartz RS. Obesity, insulin resistance, and Alzheimer's disease. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(8):1549-57.
 6. 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* 2015;12(8):723-35.
 7. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(Suppl 1):S76-83.
 8. DeFelice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2014;10(Suppl 1):S26-32.
 9. De la Monte SM. Relationships between diabetes and cognitive impairment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(1):245-67.
 10. De la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014;88(4):548-59.
 11. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012;122(4):1316-38.
 12. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015;70(3):193-9.
 13. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(4):388-405.
 14. Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web. *J Alzheimers Dis* 2013;33(Suppl 1):S263-75.
 15. Calay ES, Hotamisligil GS. Turning off the inflammatory, but not the metabolic flames. *Nat Med* 2013;19(3):265-7.
 16. Bomfim TR, Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Aβ oligomers. *J Clin Invest* 2012;122(4):1339-53.
 17. Elwing JE, Lustman PJ, Wang HL, Clouse RE. Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis. *Psychosom Med* 2006;68(4):563-9.
 18. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53(2):307-21.
 19. Tong M, Neusner A, Longato L, Lawton M, Wands JR, de la Monte SM. Nitrosamine exposure causes insulin resistance diseases: relevance to T2DM, non-alcoholic steatohepatitis and Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis* 2009;17(4):827-44.
 20. De la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;10(1):89-109.
 21. Lyn-Cook LE Jr, Lawton M, Tong M, Silbermann E, Longato L, Jiao P, et al. Hepatic ceramide may mediate brain insulin resistance and neurodegeneration in type 2 diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *J Alzheimers Dis* 2009;16(4):715-29.
 22. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;9(1):13-33.
 23. Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. *J Cell Mol Med* 2011;15(9):1807-21.
 24. Acharya NK, Levin EC, Clifford PM, Han M, et al. Diabetes and hypercholesterolemia increase blood-brain barrier permeability and brain amyloid deposition: beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor darapladib. *J Alzheimers Dis* 2013;35(1):179-98.
 25. Lopez-Ramirez MA, Wu D, Pryce G, Simpson JE, Reijerkerk A, King-Robson J, Kay O, et al. MicroRNA-155 negatively affects blood-brain barrier function during neuroinflammation. *FASEB J* 2014;28(6):2551-65.
 26. Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, Seoane-Collazo P, Jacas J, Morgan DA, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance. *Cell Rep* 2014;9(1):366-77.
 27. Takeda S, Sato N, Ikimura K, Nishino H, Rakugi H, Morishita R. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging* 2013;34(8):2064-70.
 28. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab* 2008;34(6 Pt 2):649-57.
 29. Gontier G, Lin K, Villeda SA. Fat Chance for Neural Stem Cells in Alzheimer's Disease. *Cell Stem Cell* 2015;17(4):373-4.
 30. Hamilton LK, Dufresne M, Joppé SE, Petryszyn S, Aumont A, Calon F, et al. Aberrant Lipid Metabolism in the Forebrain Niche Suppresses Adult Neural Stem Cell Proliferation in an Animal Model of Alzheimer's

- Disease.. *Cell Stem Cell* 2015;17(4):397-411.
31. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):63-80.
 32. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging* 2010;31(2): 224-43.
 33. De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 2009;42(8):475-81
 34. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes?. *Altern Med Rev* 2009;14(4):373-9.
 35. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of AD: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005;8(3):247-68.
 36. Arab L, Sadeghi R, Walker D, Lue L, Sabbagh M. Consequences of Aberrant Insulin Regulation in the Brain: Can Treating Diabetes be Effective for Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(4):693-705.
 37. Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev* 2011;10(2):264-73.
 38. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging*, 2005;26(Suppl 1):65-9.
 39. Kuljis RO, Salkovic-Petrisic M. Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *J Alzheimers Dis* 2011; 25(1):29-41.
 40. Phillips C, Baktir MA, Das D, Lin B, Salehi A. The link between physical activity and cognitive dysfunction in Alzheimer Disease. *Phys Ther* 2015;95(7):1046-60.
 41. Flicker L. Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;20(3):803-11.
 42. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, Pilotto A. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother* 2011;11(5):677-708.
 43. Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(6):398-402.
 44. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006;67(8):1370-6.
 45. Velloso LA, Schwartz MW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(12):1455-65.
 46. Kumar A, Nisha CM, Silakari C, Sharma I, Anusha K, Gupta N, Nair P, Tripathi T, Kumar A.. Current and novel therapeutic molecules and targets in Alzheimer's disease. *J Formos Med Assoc* 2015.
 47. Mehta M, Adem A, Sabbagh M. New acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012;2012:728983.
 48. Olivares D, Deshpande VK, Shi Y, Lahiri DK, Greig NH, Rogers JT, Huang X.N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for AD, vascular dementia and Parkinson's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9(6):746-58.
 49. Rodgers RJ, Tschop MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5(5):621-6.
 50. Kral JG, Naslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(8):574-83.
 51. Carmona P, Rodríguez-Casado A, Alvarez I, Toledano A. FTIR Microspectroscopic Analysis of the effects of some drugs on oxidative stress and brain protein structure. *Biopolymers* 2008;89:548-554.
 52. Kennett GA, Clifton PG. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: can they break through the efficacy barrier? *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97(1):63-83.
 53. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(6):843-54.
 54. Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2015;30(8):661-708.
 55. Adan RA, Vanderschuren LJ, La Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(4):208-17.
 56. Sargent BJ, Moore NA. New central targets for the treatment of obesity. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):852-60.
 57. Aronne LJ, Halseth AE, Burns CM, Miller S, Shen LZ. Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(9):1739-46
 58. Ettcheto M, Sánchez-López E, Gómez-Mínguez Y, Cabrera H, Busquets O, Beas-Zarate C, et al. Peripheral and Central Effects of Memantine in a Mixed Preclinical Mice Model of Obesity and Familial Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018; 55:7327-7339
 59. Verspohl EJ. Novel pharmacological approaches to the treatment of T2D. *Pharmacol Rev* 2012;64(2):188-237.
 60. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The

- peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011;2(4):236-40.
61. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2014;20(4):573-91.
 62. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the US Food and Drug Administration. *N Engl J Med* 2010;363(16):1489-91.
 63. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11(2):115-28.
 64. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(6):253-70.
 65. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for T2D. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5(1):6.
 66. Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, Baxter RC.. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through IRS-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1323-32.
 67. Talbot K, Wang HY. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(Suppl 1):S12-25.
 68. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015;4:212283.
 69. Finsterer J, Frank M. Repurposed drugs in metabolic disorders. *Curr Top Med Chem* 2013;13(18):2386-94.
 70. Shim JS, Liu JO. Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs. *Int J Biol Sci* 2014;10(7):654-63.
 71. Corbett A, Williams G, Ballard C. Drug repositioning in AD. *Front Biosci (Schol Ed)* 2015;7:184-8.
 72. Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D. Disease-modifying drugs in AD. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1471-8.
 73. Balsamo S, Willardson JM, Frederico S, Prestes J, Balsamo DC, Dahan CN et al. Effectiveness of exercise on cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Gen Med* 2013;6:387-91.
 74. Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(3):738-55.
 75. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, Callaghan M, Arbuckle M, Behl C, Craft S. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;44(3):897-906.
 76. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69(1):29-38.
 77. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH, Brünner YF, Chapman CD, Hölscher C et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* 2013;27(7):505-14.
 78. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(5):916-21.
 79. Miller BW, Willett KC, Desilets AR. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother* 2011;45(11):1416-24.
 80. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(10):3907-12.
 81. Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, Landreth G. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68(1):45-50.
 82. Jiang Q, Heneka M, Landreth GE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2008;22(1):1-14
 - 83.. Pedersen WA, McMillan PJ, Kulstad JJ, Leverenz JB, Craft S, Haynatzki GR. Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice. *Exp Neurol* 2006;199(2):265-73.
 84. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Hanke A, Dewachter I, Kuiperi C, et al. Acute treatment with the PPARγ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain* 2005;128(Pt 6):1442-53.
 85. Talbot K. Brain insulin resistance in AD and its potential treatment with GLP-1 analogs. *Neurodegener Dis Manag* 2014;4(1):31-40.
 86. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17(6):819-37.
 87. Zhang XZ, Quan Y, Tang GY. Medical genetics-based drug repurposing for Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2015;110:26-9.
 88. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011;31(17):6587-94.
 89. Han WN, Hölscher C, Yuan L, Yang W, Wang XH, Wu MN, Qi JS. Liraglutide protects against amyloid-beta protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurobiol Aging* 2013;34(2):576-88.
 90. Parthasarathy V, Holscher C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD

- mouse model. *PLoS One* 2013;8(3):e58784.
91. Parthasarathy V, Holscher C. The type 2 diabetes drug liraglutide reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain. *Eur J Pharmacol* 2013;700(1-3):42-50.
 92. Holscher C. The incretin hormones GLP1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(1Suppl):S47-54.
 93. Wilding JP, Hardy K. Glucagon-like peptide-1 analogues for type 2 diabetes. *BMJ* 2011;342:d410.
 94. Ashby EL, Kehoe P. Current status of renin-aldosterone angiotensin system-targeting anti-hypertensive drugs as therapeutic options for AD. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(10):1229-42.
 95. Kurinami H, Shimamura M, Sato N, Nakagami H, Morishita R. Do angiotensin receptor blockers protect against Alzheimer's disease? *Drugs Aging* 2013;30(6):367-72.
 96. Anekonda TS, Quinn JF. Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: the case for isradipine. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(12):1584-90.
 97. Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K. Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with MCI. *Nucl Med Commun* 2007;28(4):281-7.
 98. Yong VW, Wells J, Giuliani F, Casha S, Power C, Metz LM. The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol* 2004;3(12):744-51.
 99. Chen SD, Yin JH, Hwang CS, Tang CM, Yang DI. Anti-apoptotic and anti-oxidative mechanisms of minocycline against sphingomyelinase/ ceramide neurotoxicity: implication in AD and cerebral ischemia. *Free Radic Res* 2012;46(8):940-50.
 100. Cai Z, Yan Y, Wang Y. Minocycline alleviates beta-amyloid protein and tau pathology via restraining neuroinflammation induced by diabetic metabolic disorder. *Clin Interv Aging* 2013;8:1089-95.
 101. Ferretti MT, Allard S, Partridge V, Ducatzenzeiler A, Cuello AC. Minocycline corrects early, pre-plaque neuroinflammation and inhibits BACE-1 in a transgenic model of AD-like amyloid pathology. *J Neuroinflammation* 2012;9:62.
 102. Lerner AJ, Gustaw-Rothenberg K, Smyth S, Casadesus G. Retinoids for treatment of Alzheimer's disease. *Biofactors* 2012;38(2):84-9.
 103. Carratù MR, Marasco C, Signorile A, Scuderi C, Steardo L. Are retinoids a promise for AD management? *Curr Med Chem* 2012;19(36):6119-25.
 104. Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tang SW, Yu JT. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;44(2):385-96.
 105. Szekely CA, Zandi PP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the epidemiological evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9(2):132-9.
 106. Toledano A, Álvarez MI, Carmona P, De Miguel E. Immunohistochemical increase in cyclooxygenase-2 without apoptosis in different brain areas of subchronic nicotine- and D-amphetamine treatment rat. *J. Neural Transm* 2008;115(8):1093-108
 107. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Diversity and variability of the nicotine effects on different brain cortical regions. Therapeutic and toxicologic implications. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2010; 10:180-206.
 108. Toledano A, Alvarez MI, Toledano-Díaz A. Multiple neuronal and glial mechanisms can be involved in the response to the activation of nicotinic receptors. In: A Costa , E Villalba (Eds) *Horizons in Neuroscience Research. Volume 3 Neural Transmissions: Characteristics, Mechanisms and Malfunctioning*. Nova Science Publishers, Inc. Hauppauge, NY 2011; pp 1-34. ISBN: 978-1-61728-027-6.
 109. Frank M. *Minimizing the Risk of Alzheimer's Disease*. 2012, NY USA Algora Publishing.
 110. Nicolia V, Lucarelli M, Fuso A. Environment, epigenetics and neurodegeneration: Focus on nutrition in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2015;68:8-12.
 111. Defina LF, Willis BL, Radford NB, Gao A, Leonard D, Haskell WL, Weiner MF, Berry JD. The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158(3):162-8.
 112. Duzel E, Van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain* 2016;139(3):662-73.
 113. Hotting K, Roder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(9 Pt B):2243-57.
 114. Rodriguez-Casado J, Alvarez MI, De Miguel E, Toledano A, Carmona P. Amphetamine effects on oxidative stress and formation of proteic beta-sheet structures as revealed by FTIR microspectroscopy. *Biopolymers* 2007;86:437-446.
 115. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1485-92.
 116. Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, et al. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project. *Am J Epidemiol* 1996;144(8):760-71.
 117. Murray F. Can Alzheimer's disease be prevented? *Intractable Rare Dis Res* 2013;2(4):136-8.
 118. Kotharia V, Luo Y, Tornabene T, O'Neill AM, Greene MW, Geetha T, Babu JR. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1863:499-508
 119. Busquets O, Ettcheto M, Pallàs M, Beaz-Zarate C, Verdaguer E, Auladell C, et al. Long-term exposition to a high fat diet favors the appearance of beta-

- amyloid deposition in the brain of C57BL/6J mice. A potential model of sporadic Alzheimer's Disease. *Mech. Alzh dis Ageing develop* 2017; 162:38-45.
120. Petrov D, Pedrós I, Artiach G, Sureda FX, Barroso E, Pallàs M, et al. High-Fat Diet-induced deregulation of hippocampal insulin signalling and mitochondrial homeostasis deficiencies contribute to Alzheimer Disease pathology in rodents. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852:1687-1699.
121. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. I. Las relaciones neuro-gliales. *An Real Acad Farm* 2015; 81:11-18.
122. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A, Rodríguez-Arellano JJ. Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. II. Las respuestas neurogliales claves en la patogenia y el tratamiento de las enfermedades del SN. *An Real Acad Farm* 2016; 82:51-67.