



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Centro de Química – Instituto de Ciencias

Posgrado en Ciencias Químicas

“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

Tesis para obtener el grado de:

Doctora en Ciencias Químicas en el Área de Bioquímica y Biología Molecular

Presenta

MC. Estefania Fuentes Medel

Director de Tesis

DC. Alfonso Daniel Díaz Fonseca

Instituto de Fisiología, BUAP

Co-director de Tesis

DC. Miguel Ángel Jorge Guevara Fonseca

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina UNAM

Julio 2025

**“ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE HIPERINSULINEMIA HIPOCAMPAL CON LA APARICIÓN DE
MARCADORES DE NEURODEGENERACIÓN ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN UN
MODELO DE RATA CON SÍNDROME METABÓLICO”**





CONTENIDO

“ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE HIPERINSULINEMIA HIPOCAMPAL CON LA APARICIÓN DE MARCADORES DE NEURODEGENERACIÓN ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN UN MODELO DE RATA CON SÍNDROME METABÓLICO”

ÍNDICE GENERAL.....	2
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	8
ABREVIATURAS.....	10
RESUMEN	12
1. MARCO TEÓRICO.....	13
1.1 Insulina: Definición.....	13
1.1.1 Transporte de insulina periférica al sistema nervioso central.....	13
1.1.2 Vía de señalización molecular de la insulina.....	14
1.1.3 Funciones fisiológicas periféricas y centrales.....	17
1.1.3.1 Insulina y funciones cognitivas complejas.....	18
1.1.3.2 Actividad motora.....	19
1.1.3.3 Aprendizaje y memoria.....	20
1.1.3.4 Ansiedad.....	21
1.1.3.5 Hipocampo y su participación en el aprendizaje, memoria y ansiedad.....	22
1.1.4 Disrupción endócrina de la insulina: Resistencia a la insulina.....	24
1.2 Síndrome Metabólico.....	25
1.2.1 Definición y epidemiología.....	25



1.2.2 Fisiopatología.....	26
1.3 Relación de Síndrome Metabólico con Enfermedad de Alzheimer.....	27
1.3.1 Enfermedad de Alzheimer: Definición y epidemiología.....	27
1.3.1.1 Fisiopatología.....	28
1.3.1.2 Metabolismo de la Proteína Precursora de Amiloide.....	28
1.3.1.3 Metabolismo de la Proteína Tau.....	32
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
3. JUSTIFICACIÓN.....	36
4. OBJETIVOS.....	38
4.1 Objetivo general.....	38
4.2 Objetivos específicos.....	38
5. HIPÓTESIS.....	39
5.1 Hipótesis nula.....	39
5.2 Hipótesis alternativa.....	39
6. DIAGRAMA DE TRABAJO.....	40
7. MATERIALES Y MÉTODOS	42
7.1 Animales.....	42
7.2 Grupos experimentales.....	44
7.3 Zoometría.....	44
7.4 Pruebas conductuales.....	45
7.5 Determinaciones bioquímicas.....	48
7.6 Inmunohistoquímicas.....	52
7.7 Hematoxilina y Eosina.....	54
7.8 Aminocúprica de plata.....	55



7.9 Cuantificación de proteínas.....	56
7.10 ELISAS.....	56
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	58
9. RESULTADOS.....	59
10. DISCUSIÓN.....	99
11. CONCLUSIONES.....	121
12. BIBLIOGRAFÍA.....	122
13. ANEXOS.....	139



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de la relación entre la glucosa e insulina periférica y el transporte al sistema nervioso central.....	14
Figura 2: Esquema de la vía de señalización de insulina en órganos insulino dependientes y sus efectos biológicos.....	16
Figura 3: La insulina regula funciones cerebrales clave a través de mecanismos que involucran diversos tipos de células y circuitos neuronales.....	18
Figura 4: Descripción anatómica del hipotálamo e hipocampo en cerebro humano y de rata..	22
Figura 5: Vías implicadas en la desregulación de la señalización de insulina.....	26
Figura 6: Metabolismo de la proteína precursora de amiloide.....	29
Figura 7: Sitios críticos de fosforilación de Tau asociadas con la enfermedad de Alzheimer..	34
Figura 8: Fases de la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NORT).....	47
Figura 9: Esquema representativo de la prueba de Laberinto Elevado en Cruz.....	47
Figura 10: Representación de región coronal de hipocampo ventral y ubicación de CA1, CA3 y GD.....	52
Figura 11. Composición corporal.....	62
Figura 12. Curvas de tolerancia a la glucosa y su respuesta de insulina.....	65
Figura 13. Cuantificación de Insulina en hipocampo.....	67
Figura 14. Inmunorreactividad de Insulina, Receptor de insulina total y fosforilado.....	70
Figura 15. Inmunorreactividad de GSK3 β total y GSK3 β fosforilada.....	72
Figura 16. Inmunorreactividad de tau total.....	75
Figura 17. Inmunorreactividad de tau fosforilada.....	77
Figura 18. Inmunorreactividad de APP y APP fosforilado.....	81
Figura 19. Concentración de Péptido Beta Amiloide 1-42 (A β 1-42) en hipocampo.....	83
Figura 20. Cuantificación de la Enzima Degradadora de Insulina en hipocampo.....	85
Figura 21. Análisis histológico por aminocúprica de plata.....	87
Figura 22. Inmunorreactividad de GFAP, CD16 y CD206.....	91



Figura 23. Análisis histológico por hematoxilina y eosina.....	94
Figura 24. Prueba de reconocimiento de objetos novedosos.....	97
Figura 25. Diagrama integrador mecanismos implicados en el desarrollo de neurodegeneración tipo Alzheimer por MetS	120

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Composición nutrimental estimada de las dietas administradas.....	43
Tabla 2. Parámetros zoométricos y bioquímicos para definir el MetS.....	64



A Dios y Karen.

Por guiarme hacia el camino correcto, por darme la dicha de alcanzar la felicidad y plenitud.

A mis padres.

Por ser mi ejemplo de fuerza, perseverancia y amor; por su entrega total para mi formación y superación. Por enseñarme que los sueños se pueden cumplir entregando día con día lo mejor de uno mismo. Gracias infinitas por acompañarme, apoyarme y entregarse a mí en todo momento. Los amo.

A mi esposo.

Por ser mi ejemplo de excelencia, mi inspiración y motivación, por acompañarme e impulsarme de manera incondicional para alcanzar mis metas. Por despertar cada día en mí una felicidad incomparable. Te amo.



AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la **Secretaría de Ciencias, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI)** por el apoyo otorgado con la beca 916176.

A la **Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado** por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del Programa IV. Investigación y Posgrado. Apoyar a los programas de posgrado para lograr su incorporación al Padrón Nacional de Calidad.

Al **Posgrado** y a la **Facultad de Ciencias Químicas** por el apoyo brindado durante mi formación académica.

Al departamento de Biología y Toxicología de la Reproducción del ICUAP a cargo de la D.C. Anabella Handal, al Laboratorio de Biología de la Reproducción a cargo de la D.C. Carolina Morán Raya, al Laboratorio de Neuropsiquiatría a cargo del Dr. Gonzalo Flores y al Laboratorio Clínico Especializado Los Ángeles.

Por brindarme el apoyo incondicional y espacio para realizar la parte experimental de este trabajo. Agradezco profundamente a todos los integrantes de cada laboratorio por su disposición de apoyarme en todo momento.

A los integrantes de mi comisión revisora: D.C. Samuel Treviño Mora, D.C. Nora Hilda Rosas Murrieta, D.C. Berenice Venegas Meneses, D.C. Bertha Alicia León Chavez y D.C. Julio Cesar Morales Medina.

Por sus consejos, correcciones y aportes académicos durante la realización de este proyecto, por su tiempo, apoyo incondicional y por ser ejemplos de excelencia e impulsarme para alcanzar la integridad.



Al D.C. Jorge Guevara Fonseca.

Por sus valiosos aportes, consejos y entrega completa a este proyecto. Por brindarme su confianza y paciencia en cada momento. Por abrirme las puertas de su laboratorio y permitirme aprender sin restricción. Por su amistad y amabilidad siempre.

Al D.C. Alfonso Díaz Fonseca

Gracias por ser un ejemplo de excelencia. Por brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo y apoyarme para ingresar al fascinante mundo de la investigación. Por sus consejos y enseñanzas durante esta etapa tan importante en mi vida. Gracias por cada oportunidad en aras de mi aprendizaje y crecimiento, por confiar en mí y motivarme a llegar cada vez más lejos. Y por no ser únicamente mi guía sino también mi amigo. Gracias infinitas.



ABREVIATURAS

Akt – RAC gamma serina/treonina proteína cinasa

APOE4 – Alelo E4 del gen de la apolipoproteína E

APP – Proteína precursora de amiloide

ATPIII – Panel estadounidense para el tratamiento de adultos del programa nacional de educación sobre el colesterol

A β – Péptido beta-amiloide

A β O – Oligómeros solubles de beta amiloide

BACE 1 – Enzima 1 de escisión de la proteína precursora de amiloide (β - secretasa)

Cdk – Proteína cinasa dependiente de ciclina

DAMP ´s – Patrones moleculares asociados a daño

DT2 – Diabetes tipo 2

EA – Enfermedad de Alzheimer

EAE- Enfermedad de Alzheimer esporádica

EAH – Enfermedad de Alzheimer hereditaria

ECDiD – Enfermedades crónico-degenerativas inducidas por la dieta

ECE – Enzima convertidora de endotelina

EDI – Enzima degradadora de insulina

EGIR – Grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina

Erk2 – cinasa 2 regulada por señal extracelular

GCT – Grasa corporal total

GFAP – Proteína ácida fibrilar glial

GSK3 β – proteína glucógeno sintasa cinasa 3 beta

HCD – Grupo MetS (dieta hiperglúcida)

HO-1 – Hemooxigenasa 1

IRS – Sustrato del receptor de insulina

MAP ´s – Proteínas asociadas a microtúbulos



MetS – Síndrome Metabólico

MLG – Mala libre de grasa

NCD – Grupo control (dieta normocalórica)

NEP – Neprilisina

NFT's – Ovillos neurofibrilares

PA – Perímetro abdominal

PI3K – Fosfoinositol 3 cinasa

PKA – Proteína cinasa A

PSEN1 – Presenilina 1

RI – Receptor de insulina

Sirt3 – Sirtuina 3 (deacetilasa mitocondrial)



RESUMEN

El Síndrome Metabólico (MetS) representa un problema importante de salud pública debido a su elevada prevalencia y a las complicaciones que conlleva. Diversos estudios han evidenciado que la ingesta de dietas de baja calidad, particularmente aquellas ricas en azúcares y grasas trans deterioran el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos e inducen alteraciones inflamatorias y oxidativas, las cuales también afectan negativamente al sistema nervioso central. En este contexto, se ha propuesto que la resistencia a la insulina cerebral asociada a estados de hiperinsulinemia e hiperleptinemia, podría estar implicada en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, los mecanismos moleculares que vinculan al MetS con la EA siguen sin comprenderse por completo.

El presente estudio busca evaluar si el MetS inducido por una dieta hiperglúcida es capaz de desarrollar marcadores moleculares clásicos de la EA, tales como la acumulación de A β 1-42, la hiperfosforilación de tau y la activación de procesos neuroinflamatorios en hipocampo de ratas. Para ello, se emplean tres modelos experimentales: uno con MetS, otro con inyección hipocampal de A β 1-42 y un modelo con MetS + A β 1-42. A través de técnicas histológicas y bioquímicas, se pretende dilucidar el papel de la vía de señalización de la insulina en el desarrollo de procesos neurodegenerativos.

Los hallazgos derivados de la investigación podrían contribuir a comprender los mecanismos bioquímicos que vinculan las alteraciones metabólicas del MetS con la EA, así como identificar posibles biomarcadores tempranos para el diagnóstico y tratamiento oportuno de enfermedades neurodegenerativas asociadas a disfunción metabólica.



1. MARCO TEÓRICO

1.1 Insulina: Definición.

La insulina es una hormona de 5.8 kDa, formada por dos cadenas polipeptídicas: una cadena A y una cadena B de 20 y 31 aminoácidos respectivamente, unidas por puentes disulfuro (Norton et al., 2022; Reyes Olivares A. & Plancarte Arellano A., 2008; Tokarz et al., 2018). Su síntesis y secreción está restringida a las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, este proceso es regulado por diversos estímulos como el incremento en la concentración sérica de glucosa, aminoácidos y cuerpos cetónicos, así como la activación de receptores adrenérgicos (Agrawal et al., 2021; Gutiérrez-Rodelo et al., 2017; Reyes Olivares A. & Plancarte Arellano A., 2008).

Recientemente investigaciones han propuesto un paradigma alternativo que sugiere la producción y secreción de insulina a nivel central. Estudios inmunohistoquímicos y moleculares reportan la expresión de insulina en neuronas de hipocampo, estriado, tálamo, hipotálamo, cerebelo y médula espinal, sin embargo, este tema aún es controversial (Agrawal et al., 2021; Blázquez et al., 2014; Milstein & Ferris, 2021; Zeng et al., 2016).

1.1.1 Transporte de insulina periférica al sistema nervioso central.

Algunos autores afirman que la mayor parte de la insulina que se encuentra a nivel cerebral proviene de origen pancreático y que llega a diversas regiones cerebrales a través de transporte por transcitosis mediado por el receptor de la insulina, al atravesar la barrera hematoencefálica (Lin et al., 2006; Xu et al., 2005), sin embargo, otros autores han mostrado evidencia de la presencia de mRNA del gen de insulina en neuronas de animales de experimentación ([Figura 1](#)) (Boucher et al., 2014; Norton et al., 2022; Petersen & Shulman, 2018; Tokarz et al., 2018; Zeng et al., 2016).

Estudios muestran que la permeabilidad de la barrera hematoencefálica cumple un rol importante en la regulación de los niveles de insulina a nivel cerebral.

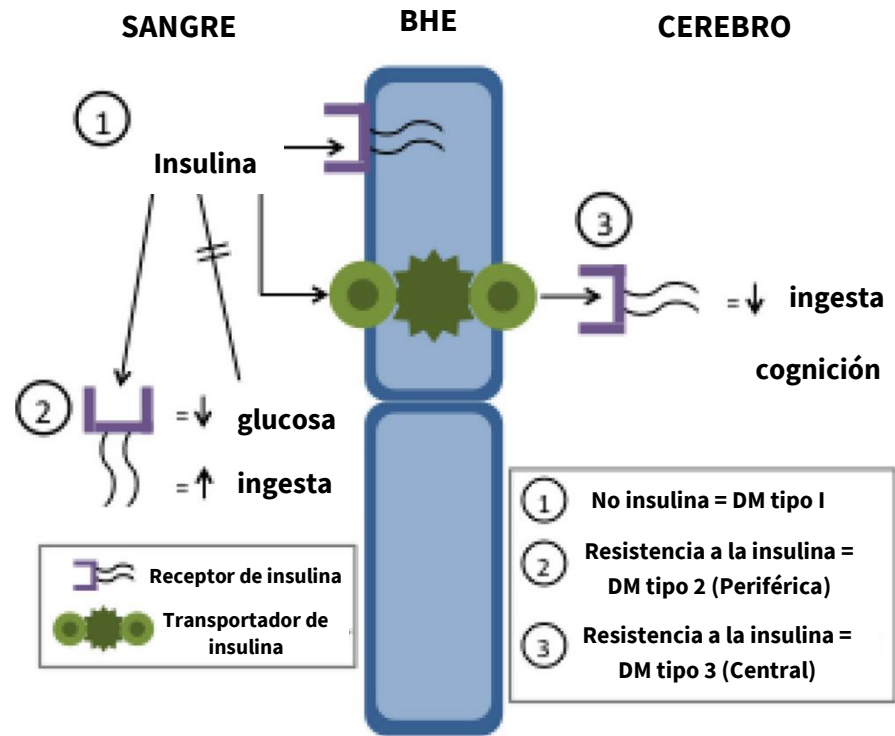


Figura 1. Esquema de la relación entre la glucosa e insulina periférica y el transporte al sistema nervioso central. BHE: Barrera hematoencefálica, DM: Diabetes Mellitus. Fuente:(Banks et al., 2012).

En el puente y médula oblonga se encuentran las regiones más permeables, seguido por el hipotálamo, hipocampo, estriado, cerebelo, corteza frontal y corteza parietal, sin embargo, las regiones del mesencéfalo, tálamo y corteza occipital no registran alta permeabilidad (Agrawal et al., 2021; Banks & Kastin, 1998; Jagua et al., 2008; Norton et al., 2022; Zeng et al., 2016). Por este motivo se sugiere que la cantidad de insulina en cerebro dependerá de la región analizada, la densidad y función de los receptores de insulina y la concentración de glucosa sérica.

1.1.2 Vía de señalización molecular de la insulina.

Las acciones de la insulina son mediadas a través de cascadas de señalización celular que dependen de un número importante de interacciones proteicas.



En el cerebro, la señalización de la insulina implica vías canónicas y no canónicas que regulan funciones esenciales como la homeostasis energética, la plasticidad sináptica, la memoria y la neuroprotección (Arnold et al., 2018; Kleinridders et al., 2014). La vía canónica se activa tras la unión de la insulina a su receptor presente en neuronas y células gliales, lo que induce su autofosforilación y la activación de los sustratos del receptor de la insulina (IRS). Esto desencadena la activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) y posteriormente de RAC gamma serina/treonina proteína cinasa (AKT) (Craft & Stennis Watson, 2004; Monnier et al., 2008). Esta ruta es crucial para la regulación del metabolismo de glucosa cerebral, la supervivencia neuronal y la inhibición de procesos apoptóticos.

Por otro lado, las vías no canónicas comprenden rutas alternativas como la activación de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) a través de Grb2/SOS y Ras, así como la participación de proteínas G, señales proinflamatorias y mecanismos relacionados con el estrés oxidativo (Bomfim et al., 2012b; Monnier et al., 2008). A continuación, se explican las vías de señalización de manera más detallada.

La cascada de señales inicia mediante la interacción del ligando con el receptor de insulina (IR), perteneciente a la familia de los receptores para factores de crecimiento con actividad intrínseca de cinasas de tirosina (Tyr) (RTK's), dicha interacción conduce a una serie de cambios conformacionales que inducen su activación catalítica y la posterior autofosforilación en residuos de Tirosina, Serina y Treonina de su dominio intramembranal ([Figura 2](#)) (Boucher et al., 2014; Gutiérrez-Rodelo et al., 2017; Petersen & Shulman, 2018; van der Heide et al., 2006).

En el caso de la vía de PI3K, los residuos fosforilados del IR son reconocidos por proteínas adaptadoras miembros de la familia del sustrato de receptor de insulina (IRS 1-2), las cuales son fosforiladas; de esta manera se convierten en sitios de unión y activación de proteínas con dominios SH2, tal es el caso de PI3K, proteína unida al receptor del factor de crecimiento (Grb2), proteína tirosina fosfatasa con homología a Src (SHP-2), entre otras.

Esta activación genera cambios alostéricos en la conformación de dichas proteínas y resulta en la activación de PI3K (Boucher et al., 2014; Petersen & Shulman, 2018).

Como consecuencia de la activación se generan dos productos: fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PIP₂) y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), este último permite la unión de cinasas de serina (Ser) como la cinasa dependiente de fosfoinositidos-1 (PDK1) y proteína cinasa B (Akt o PKB). Posterior a su unión proceden una serie de fosforilaciones en residuos de Ser y Thr por el complejo proteico mTor/Rictor que finalmente permiten la activación completa de Akt (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017).

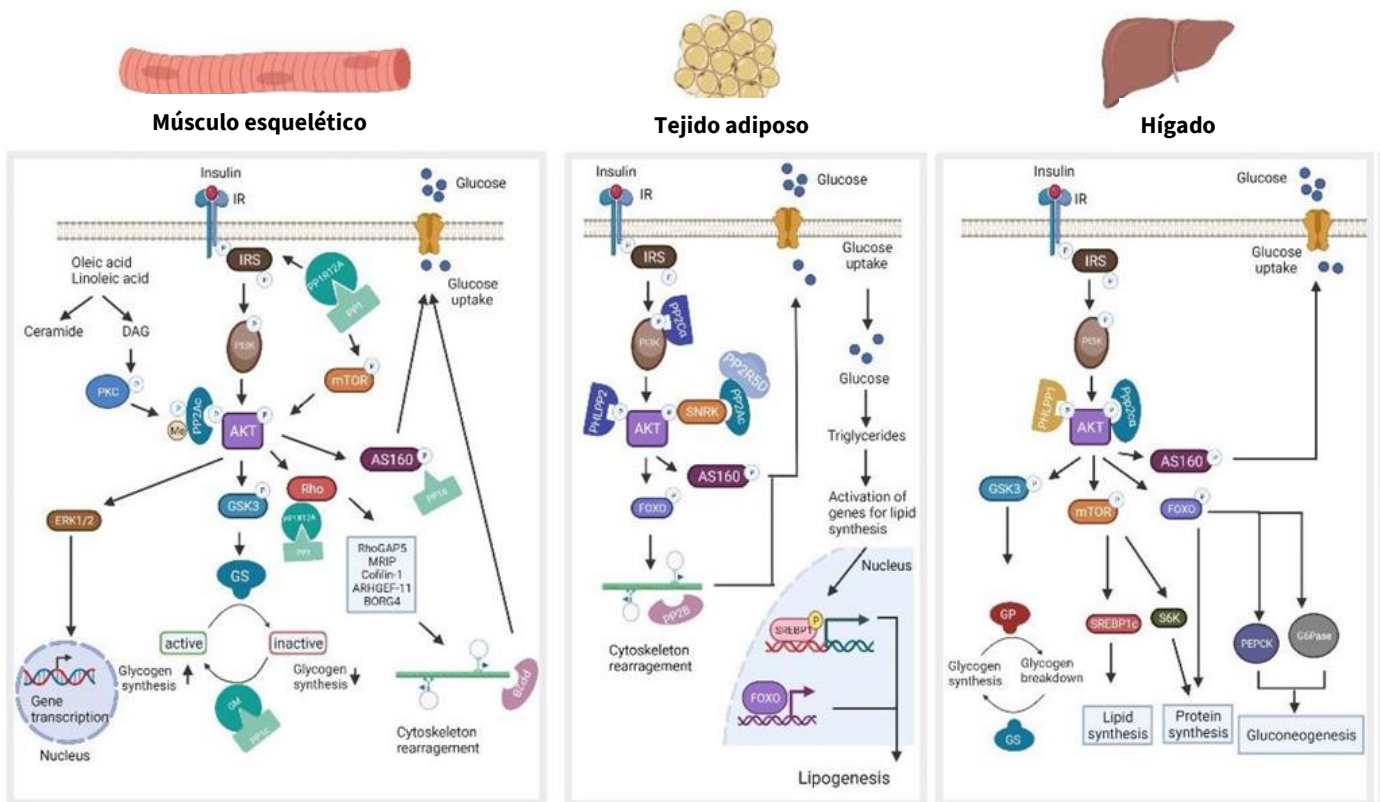


Figura 2. Esquema de la vía de señalización de insulina en órganos insulino-dependientes y sus efectos biológicos. Fuente: (Yadav & Dey, 2022)



Así la activación de Akt permite la fosforilación de sustratos implicados en múltiples funciones metabólicas y celulares, como la enzima glucógeno sintasa (GS), glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), fosfofructocinasa 2 (PFK2), factor de crecimiento CREB, molécula blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), caspasa 9, sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y la proteína antiapoptótica antagonista de Bcl2 (BAD), lo que favorece la activación de las funciones propias de la hormona (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017; van der Heide et al., 2006).

1.1.3 Funciones fisiológicas periféricas y centrales.

En condiciones fisiológicas, la insulina tiene acciones diversas a nivel periférico y central; se basan en la regulación metabólica, hormonal, neuronal y trófica, y son llevadas a cabo mediante mecanismos como: el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de glucosa; la entrada y almacenamiento de glucosa en músculo, tejido adiposo, hígado y cerebro; la regulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; el control de la ingesta de alimento y el gasto energético (Home, 2021; Norton et al., 2022; Tokarz et al., 2018).

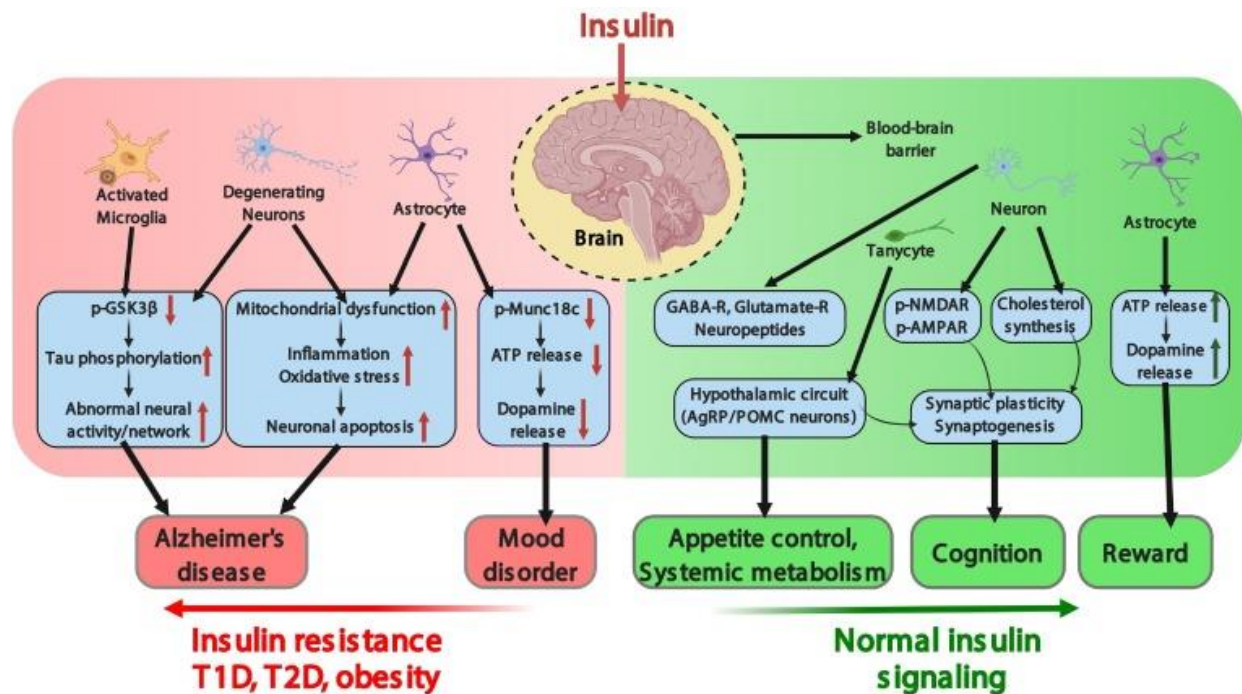
De manera específica en el sistema nervioso central, la insulina tiene un efecto neuroendócrino, neurotrófico, neuromodulador y neuroprotector. Juega un papel fundamental en procesos como la regulación energética, la activación de vías relacionadas con el comportamiento, el aprendizaje y la memoria, así como la reproducción (Agrawal et al., 2021; Nakabeppu, 2019; van der Heide et al., 2006; Zeng et al., 2016). Este proceso ocurre a través de neuronas sensibles a glucosa, las cuales se encargan de la regulación del metabolismo energético y la activación de vías relacionadas con el comportamiento y cognición (Kellar & Craft, 2020; Kim & Arvanitakis, 2023).

La estimulación o inhibición de estas neuronas regula la liberación de péptidos orexigénicos u anorexigénicos, hormonas y neurotransmisores que inducen la activación de vías de señalización moderadas por las MAPK, AKT, cinasa N-terminal c-Jun (JNK), proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB), sirtuina y kainato.

De esta manera favorecen respuestas comportamentales a estímulos externos alimentarios y el mantenimiento de funciones neuronales (Agrawal et al., 2021; Milstein & Ferris, 2021; Nakabeppu, 2019; Valdespino-Gómez et al., 2015; Zeng et al., 2016).

1.1.3.1 Insulina y funciones cognitivas complejas.

Además de las funciones previamente mencionadas, la insulina también participa en la regulación de eventos cognitivos complejos, como el aprendizaje, la memoria y la toma de decisiones (Milstein & Ferris, 2021; Zeng et al., 2016). Esta hormona actúa a nivel cerebral, particularmente en áreas como el hipocampo y la corteza prefrontal, donde regula la disponibilidad de energía necesaria para el funcionamiento neuronal eficiente (Milstein & Ferris, 2021; Sánchez-Zúñiga et al., 2020).



Trends in Neurosciences

Figura 3. La insulina regula funciones cerebrales clave a través de mecanismos que involucran diversos tipos de células y circuitos neuronales. Fuente:(Chen et al., 2022)



Se ha demostrado que niveles adecuados de insulina mejoran la sinapsis neuronal y la plasticidad sináptica, procesos que son esenciales para la memoria a largo plazo y la resolución de problemas. Por otro lado, la resistencia a la insulina y trastornos relacionados con la disrupción de la hormona, pueden afectar negativamente los procesos cognitivos, contribuyendo al deterioro en el aprendizaje, memoria, la ansiedad y otras funciones ejecutivas como la actividad motora ([Figura 3](#)) (Boucher et al., 2014; Steen et al., 2005; Zeng et al., 2016).

1.1.3.2 Actividad motora.

En 1960 Paillard define a la actividad motora como la “Categoría particular de movimientos voluntarios finamente coordinados que ponen en servicio ciertas partes de la musculatura, en función de una técnica que exige ajuste, economía de esfuerzo y precisión”.

Es esencial comprender las bases neurofuncionales del movimiento voluntario. La señalización inicia en la corteza cerebral, la cual se comunica con núcleos del tronco del encéfalo, ganglios basales y cerebelo, para finalizar la señalización en motoneuronas de la asta anterior de la médula espinal y de núcleos motores tronco_encefálicos (Pimienta, 2004 y Salinas, 2013).

Es importante mencionar el papel de los “núcleos de la base” en el movimiento, los cuales regulan diferentes aspectos del control motor y se representan por la corteza premotora (CPM), el estriado (STR), el globo pálido externo (GPE), el globo pálido interno (GPI), los núcleos subtalámicos (NST) y el tálamo (TA). La comunicación entre estas regiones cerebrales permite llevar a cabo una vía excitadora y una vía inhibitoria (Pimienta, 2004 y Flores y Ostrosky 2008).

La vía excitadora inicia con la proyección a partir de zonas corticales al STR, donde surgen dos vías principales, una hacia el GPI conocida como la vía directa y la otra hacia el GPE conocida como la vía indirecta (ambas vías inhibitorias). El GPI ejerce una inhibición sobre el TA el cual ejerce un efecto excitatorio sobre la corteza, esto estimula retirar la inhibición del TA, lo que permite la acción de la corteza y finalmente los programas motores para realizar la acción (Pimienta, 2004 y Flores y Ostrosky 2008).



Por su parte la vía inhibitoria producida por el STR inhibe el GPE, sus neuronas (inhibidoras) se proyectan sobre el NST generando una excitación del GPI, cuyas neuronas inhiben el TA, de tal manera que genera una inhibición talamocortical por lo que el programa motor no es activado (Pimienta, 2004 y Flores y Ostrosky 2008).

1.1.3.3 Aprendizaje y Memoria.

Kandel define el aprendizaje como el “proceso biológico que permite adquirir conocimiento sobre el mundo” y la memoria como el “proceso de retener y reconstruir este conocimiento en el tiempo” (Kandel et al., 2014).

Por su parte, Tilving define la memoria como la “capacidad de los organismos de adquirir, retener y utilizar conocimiento o información” (Tilving. E, 1987). Además, proponen que el aprendizaje y la memoria representan dos procesos íntimamente ligados debido a que sin aprendizaje no existe memoria y sin memoria no hay aprendizaje. Ambos conceptos se encuentran presentes en otros procesos como la percepción sensorial., el razonamiento, las emociones, la resolución de problemas o el lenguaje (Jáuregui y Razumiejczyk, 2011).

La memoria transcurre por tres funciones básicas, la obtención, organización y recuperación de nueva información, por tal razón se determinan 3 etapas: codificación, almacenamiento y recuperación (Fernández & Morris, 2018). La codificación hace referencia a la captación y transformación de los estímulos provenientes del medio ambiente en una representación mental; en esta fase, la selectividad y la intensidad son factores que participan en el procesamiento de estímulos y la extracción de un significado.

Por su parte, el almacenamiento tiene como finalidad la retención de la información codificada; la información es organizada mediante esquemas, que reúnen conceptos y categorías para unir conocimientos. Finalmente, la recuperación hace referencia a la obtención de la información a partir del almacenamiento de recuerdos; puede ocurrir de manera espontánea o voluntaria (Bernal, 2005; Fernández & Morris, 2018).



1.1.3.4 Ansiedad.

De acuerdo con el DSM-5, la ansiedad se define como “la anticipación de una amenaza futura que se distingue del miedo la respuesta emocional a una amenaza inminente real o percibida”. Desde hace años, es considerada como una emoción normal, ya que incita a la supervivencia, sin embargo, ante ciertas condiciones puede incrementar su intensidad y duración, lo que la convierte en un estado patológico (Park & Kim, 2020; S. X. Zhang & Li, 2025).

Si bien no existe una región única cerebral encargada de la integración de la ansiedad, existen múltiples centros cerebrales que participan y modulan la ansiedad, tales como regiones corticales, septo lateral, amígdala, hipocampo, algunos núcleos hipotalámicos, la sustancia gris periacueductal, el núcleo del rafé dorsal y el locus cerúleo (Goldstein-Piekarski et al., 2022; Park & Kim, 2020). En la mayoría las regiones cerebrales implicadas con la ansiedad forman parte del sistema límbico (Goldstein-Piekarski et al., 2022; Park & Kim, 2020).

Respecto a la naturaleza de las neuronas implicadas en la regulación de la ansiedad, se conoce una gran participación de células noradrenérgicas localizadas en el locus cerúleo, neuronas gabaérgicas en las estructuras septohipocámpicas, así como neuronas serotoninérgicas relacionadas con una acción ansiogénica (Crocq, 2015; Goldstein-Piekarski et al., 2022; Park & Kim, 2020)

La vía de integración de la ansiedad inicia mediante estímulos sensoriales que son captados a través de órganos sensoriales, la información es enviada al tálamo, el cual funciona como estación de relevo y en conjunto permite filtrar la información, con el objetivo de impedir que todos los estímulos recibidos lleguen a regiones de alta especialidad como la corteza. Posteriormente surgen dos vías de respuesta a estímulos: la vía talámica directa y la vía talámica indirecta (Goldstein-Piekarski et al., 2022; Schuyler, 2016).

En la vía talámica directa la información pasa al complejo nuclear amigdalino, el cual producirá la respuesta motora (respuesta de lucha o huida).

Esta vía es subcortical, es la más corta y rápida. Mientras que en la vía talámica indirecta el estímulo es enviado al tálamo y la información es enviada a la corteza prefrontal, (Park, S. & Kim, Y. 2020; Schuyler, 2016).

Se conoce que los estímulos ansiogénicos pueden activar áreas cerebrales como el hipotálamo, de tal manera que favorecen la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal e induce la liberación de corticoesteroides como el cortisol, favoreciendo una falla en receptores y como consecuencia en el feedback negativo sobre la liberación de cortisol, caracterizado por un incremento en los niveles de cortisol plasmático (Croq, M., 2015; Schuyler, 2016).

1.1.3.5 Hipocampo y su participación en el aprendizaje, memoria y ansiedad.

El hipocampo es una estructura cerebral subcortical localizada en la parte media del lóbulo temporal que deriva de la región medial del telencéfalo y forma parte del sistema límbico. Su organización anatómica corresponde al cuerno de Amón (CA1, CA2 y CA3) y el giro dentado, ambos se encuentran separados por la fisura hipocampal, el complejo subicular (presubiculum, subiculum y parasubiculum) y la corteza entorrinal ([Figura 4](#)) (Comrie et al., 2022; Orrego-Cardozo et al., 2016).

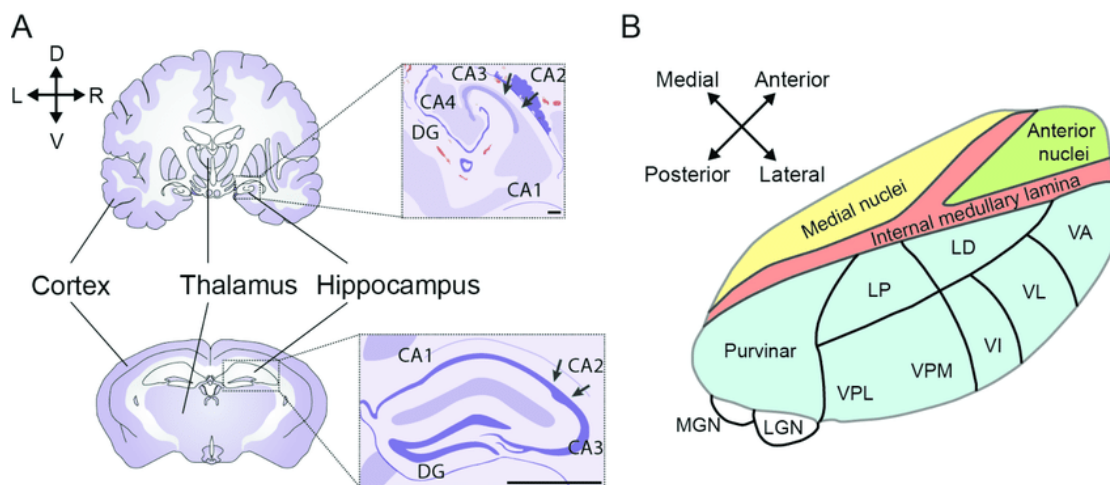


Figura 4. Descripción anatómica del hipotálamo e hipocampo en cerebro humano y de rata. Fuente:(Brunner et al., 2018)



Respecto a la población neuronal del hipocampo se conforma por las células piramidales en los cuernos de Amón (CA1 y CA3), las células granulares distribuidas en el giro dentado, las células muginas, células intrínsecas y células de canasta distribuidas en el hilus y las interneuronas distribuidas en todas las regiones hipocampales (Romani et al., 2022; Slotnick, 2022).

La base neuroquímica en el hipocampo se establece por la presencia de neuronas glutamatérgicas (neuronas piramidales y granulares) que representan del 85 al 90% de la población total e interneuronas gabaérgicas que representan del 10 al 15% restante, las cuales regulan el funcionamiento de las neuronas glutamatérgicas. Sin embargo, también están presentes otros neurotransmisores como la acetilcolina, la noradrenalina y la serotonina (Romani et al., 2022).

El giro dentado del hipocampo (zona subgranular) es una de las dos regiones (en conjunto con la zona subventricular de los ventrículos laterales) en los mamíferos, que tiene la capacidad de producir nuevas neuronas en la etapa adulta (fenómeno conocido como neurogénesis), las cuales tienen la capacidad de integrarse a las redes neuronales ya existentes entre dos y cuatro semanas posteriores a su nacimiento (Comrie et al., 2022; Orrego-Cardozo et al., 2016).

Entre sus principales funciones se encuentra la participación en la adquisición del aprendizaje espacial y la consolidación de memoria a corto y largo plazo (Orrego-Cardozo et al., 2016; Slotnick, 2022). Sin embargo, es fundamental tener claro que el almacenamiento de la información de la memoria explícita no ocurre en el hipocampo, sino que participa en la codificación y recuperación de la información almacenada en distintas áreas de la corteza. Las regiones encargadas del almacenamiento de la información son las áreas de asociación unimodal y multimodal de la corteza en áreas laterales del lóbulo temporal y áreas frontoparietales (Comrie et al., 2022; Fernández & Morris, 2018; Orrego-Cardozo et al., 2016; Slotnick, 2022).



Estudios han mostrado que un ambiente enriquecido de factores inductores de neurogénesis (factores de crecimiento, hormonas y neurotransmisores) favorece una regulación en procesos hipocampales como el aprendizaje espacial y la memoria a corto y largo plazo (Orrego-Cardozo et al., 2016; Romani et al., 2022; Slotnick, 2022).

1.1.4 Disrupción endocrina de la insulina: Resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina *per se*, se denomina una alteración de tipo bioquímico – molecular que se traduce en una disminución en la eficiencia biológica de la insulina en su acción sobre órganos blanco, dicho fenómeno puede ser causado por alteraciones de la misma hormona, por la actividad correspondiente de su receptor (causada a su vez por la presencia de mutaciones y/o modificaciones postraduccionales) o por alteración en moléculas efectoras río abajo del receptor de insulina (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017; S.-H. Lee et al., 2022; Reyes Olivares A. & Plancarte Arellano A., 2008; Tahapary et al., 2022).

Gutiérrez-Rodelo exponen como las alteraciones moleculares más comunes de la resistencia a la insulina: el incremento en la fosforilación en residuos de Ser/Thr del receptor de insulina y del IRS, el incremento en la actividad de fosfatasa de residuos de Tyr (las cuales participan en la desfosforilación del receptor y del IRS), la disminución en la actividad de cinasas PI3K y AKT y los defectos en la expresión y función del GLUT-4 (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017; Lee et al., 2022; Reyes Olivares A. & Plancarte Arellano A., 2008).

De manera que un indicador de la presencia de resistencia a la insulina es una disminución en la magnitud de los efectos biológicos de dicha hormona, evidenciado por una alteración en el ingreso de glucosa en tejido adiposo y muscular, y consecuentemente un incremento anormal en la concentración de insulina sérica como mecanismo compensatorio de la ineficiencia de la hormona ante cierta concentración de glucosa, alteración conocida como “hiperinsulinemia” (Gluvic et al., 2016a; Gutiérrez-Rodelo et al., 2017; S.-H. Lee et al., 2022; Petersen & Shulman, 2018).



Dicha alteración conduce al desarrollo de trastornos en el metabolismo de glucosa, situación que modifica la capacidad de secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas del islote de Langerhans y en cambios en la fosforilación y en la vía de señalización de la propia hormona (Gluvic et al., 2016; Lee et al., 2022; Petersen & Shulman, 2018).

1.2 Síndrome Metabólico.

1.2.1 Definición y epidemiología.

El síndrome metabólico (MetS) es una entidad clínica compleja, caracterizada por la presencia de alteraciones moleculares, fisiológicas y funcionales que resultan de asociaciones metabólicas, como la obesidad abdominal, hipertensión arterial, alteraciones de la glucemia por resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica y sus respectivas complicaciones (Ambroselli et al., 2023; Angelico et al., 2023; Samson & Garber, 2014; Wachter-Rodarte, 2009).

De acuerdo con la caracterización de la OMS, el MetS se define por la presencia de: Índice de masa corporal (IMC) elevado ($>30 \text{ kg/m}^2$ o índice cintura/cadera en hombres >0.9 y en mujeres >0.85), hipertrigliceridemia ($>150 \text{ mg/dL}$), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) (hombres $<40 \text{ mg/dL}$ y mujeres $<50 \text{ mg/dL}$), hipertensión arterial ($>130/85 \text{ mmHg}$), resistencia a la insulina e hiperglicemia ($>100 \text{ mg/dL}$) (Ambroselli et al., 2023; Angelico et al., 2023).

El MetS representa un problema de salud pública a nivel mundial debido a su elevada prevalencia de morbilidad y mortalidad. Se estima que a nivel mundial 2.8 millones de personas mueren de sobrepeso y obesidad (OMS, 2020) y en México se le atribuye más de 50 mil muertes por año, lo que representa un alto impacto en la salud y la economía del país (Gluvic et al., 2016; Harrison et al., 2020).

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 (ENSANUT), la prevalencia de sobrepeso en adultos fue de 38.3% y de obesidad de 36.9%. Al comparar por grupos de edad la prevalencia de obesidad fue más alta en los adultos de 40 a 59 años (44.4%) que en los adultos de 20 a 39 años (33%) y >60 años (32.2%) (INSP, 2023).



1.2.2 Fisiopatología.

La etiología del MetS es multifactorial, los factores asociados a su desarrollo son la edad, el desequilibrio en la homeostasis energética (incremento en la ingesta energética y decremento del gasto energético), dieta incorrecta (inadecuada, insuficiente, poco variada), factores genéticos y desórdenes endócrinos; sin embargo, la alteración de la homeostasis energética y el sedentarismo son los factores a los que se les ha atribuido un mayor impacto (Carvajal, 2017).

Los mecanismos bioquímicos asociados al desarrollo de esta entidad son mediados por un conjunto de modificaciones metabólicas a nivel celular y molecular que afectan el metabolismo y la señalización de carbohidratos y lípidos tanto a nivel periférico como central. La ingesta crónica de dietas hipercalóricas conduce a la aparición de resistencia a la insulina y leptina periférica acompañada de un conjunto de alteraciones endocrinas, inflamatorias, oxidativas y degenerativas ([Figura 5](#)) (Armani et al., 2017; Gluvic et al., 2016b; Y. Guo et al., 2021; Molteni et al., 2002; Samson & Garber, 2014; Srikanthan et al., 2016).

El origen del MetS es multifactorial, siendo asociados a su desarrollo, factores genéticos, endocrinos, la edad, el desequilibrio en la homeostasis energética y dietas con un índice de baja calidad, sin embargo, en las últimas décadas la ingesta de dietas occidentales basadas en un alto contenido de ácidos grasos saturados o azúcares refinados se ha asociado fuertemente con el desarrollo de MetS (Ambroselli et al., 2023; Harrison et al., 2020; R. Lu et al., 2021).

Además, se conoce que los efectos crónicos a nivel central se caracterizan por la presencia de hiperinsulinemia e hiperleptinemia, acompañada de una disminución de la sensibilidad de la insulina representada por una modificación en la formación del complejo insulina – receptor y de la activación de las proteínas río abajo de la vía IRS/PI3K/AKT de la insulina, dicho efecto es dependiente del área cerebral analizada y el tipo de dieta ingerida (hiperglúcida, hiperlipídica o mixta) (Blázquez et al., 2014; Boucher et al., 2014; Mattson et al., 2018; Melo et al., 2019a; Wahl et al., 2017).

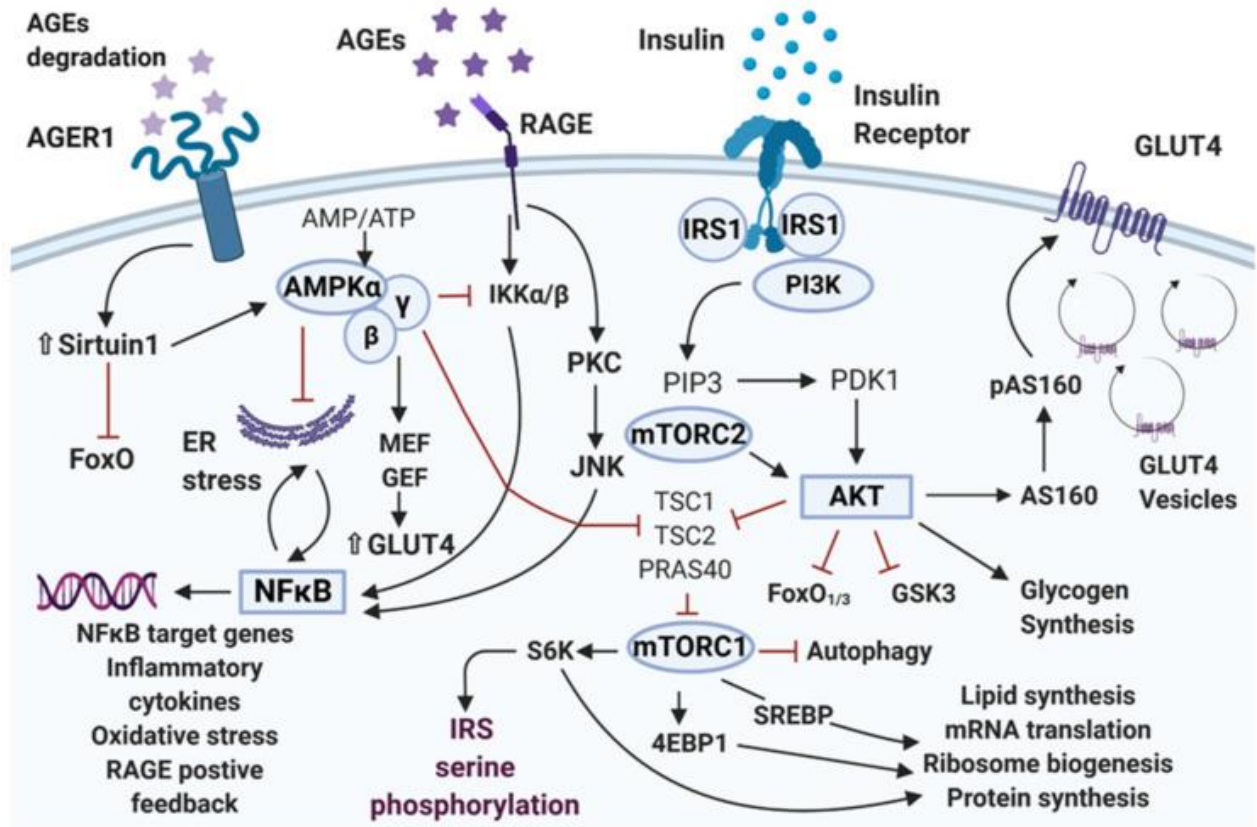


Figura 5. Vías implicadas en la desregulación de la señalización de insulina. Fuente: (Khalid et al., 2021)

1.3 Relación de Síndrome Metabólico con Enfermedad de Alzheimer.

1.3.1 Enfermedad de Alzheimer: Definición y epidemiología.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de salud pública debido a la alarmante prevalencia mundial con cerca de 45 millones de casos y al ser la principal causa de muerte en algunos países europeos (Hampel et al., 2021). La EA representa la forma más común de demencia (50 al 75% de los casos) y es un trastorno neurodegenerativo asociado con una disminución progresiva de las funciones cognitivas y cambios en la personalidad que afectan la calidad de vida (Hampel et al., 2021; Lane et al., 2018).



De acuerdo con la OMS la prevalencia mundial en 2015 fue de 46.4 millones de casos. Estudios epidemiológicos prevén que en el año 2030 la prevalencia de incremente a 82 millones y en 2050 a 152 millones respectivamente. Además, se propone que existirá un mayor riesgo de desarrollo en edades tempranas (OMS, 2024). Reportes indican que en México existen cerca de 1 millón de casos y la incidencia es de 27.3 (1000 personas adultas /año) (UNAM, 2021).

1.3.1.1 Fisiopatología.

La EA patológicamente se caracteriza por la presencia de placas amiloideas que son acumulaciones extracelulares de péptido beta-amiloide ($A\beta$) anormalmente plegado como producto del metabolismo alterado de la proteína precursora de amiloide (APP). Adicionalmente la presencia de ovillos neurofibrilares (NFT's) son un conglomerado anormal de proteínas (filamentos helicoidales pareados) formados por la hiperfosforilación de la proteína asociada a microtúbulos llamada tau (Lane et al., 2018; Lu et al., 2015; UNAM, 2021).

Además, se acompañan de marcadores como neuritis distróficas, hilos de neuropilo, proliferación, activación de astrocitos y microglía (gliosis) y frecuentemente coexiste angiopatía amiloide cerebral (Hampel et al., 2021; Lane et al., 2018; Michailidis et al., 2022; Scheltens et al., 2021). Como consecuencia se presenta un estado de neurodegeneración caracterizado por la pérdida neuronal y sináptica evidenciado por atrofia macroscópica, respuestas inflamatorias exacerbadas que potencializan el proceso patológico, un estado oxidativo incrementado y una desregulación de la homeostasis de calcio (Bettcher et al., 2021; Hampel et al., 2021; Hicks et al., 2012; Janeiro et al., 2021; Teunissen et al., 2003).

1.3.1.2 Metabolismo de la Proteína Precursora de Amiloide.

La APP es una glicoproteína de membrana y componente neuronal, que cumple funciones fisiológicas claves en el crecimiento, adhesión celular, función autocrina y como sitio de unión para diversas sustancias, sin embargo, también cumple un rol fundamental en daño celular, como hipoxia, alteraciones metabólicas y lesiones que conduzcan a daño axonal difuso (Tirado et al., 2022).

Su metabolismo depende de la función de tres enzimas importantes la α -secretasa, β -secretasa y γ -secretasa, que mediante un conjunto de escisiones favorecen la producción de residuos de tipo sAPP α , sAPP β o fragmentos A β (Figura 6) (Wahl et al., 2017).

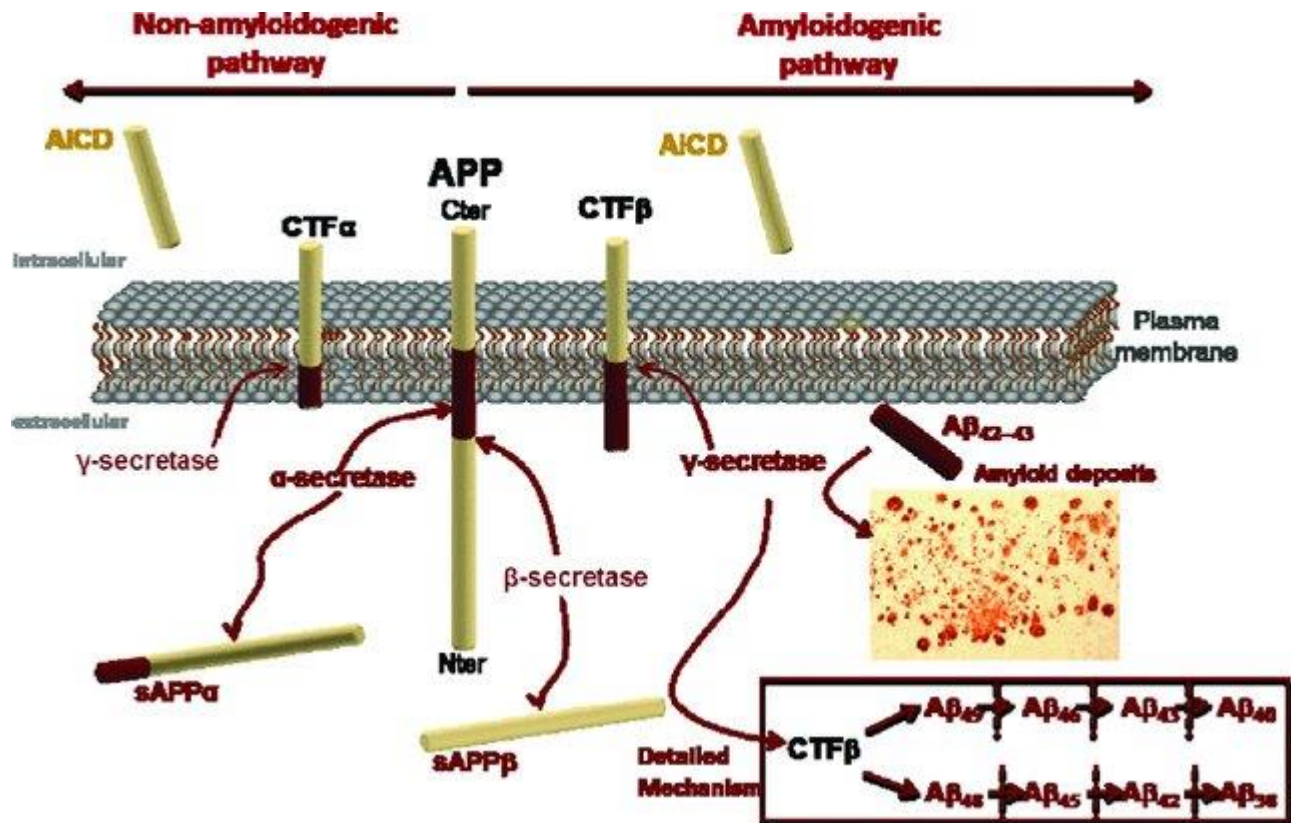


Figura 6. Metabolismo de la proteína precursora de amiloide. Fuente:(Melnyk et al., 2015)

La APP puede ser fosforilada en varios residuos aminoacídicos, lo que puede afectar el procesamiento proteolítico y la secreción de esta proteína. La fosforilación en Thr 668 por la proteína cinasa dependiente de ciclina (Cdk) representa un componente clave para su metabolismo particularmente en la isoforma APP695, la cual ha sido identificada en el cerebro de ratas adultas y se correlaciona con la diferenciación neuronal (Ando et al., 1999a, 1999b; Caporaso et al., 1992; Iijima et al., 2000; Wahl et al., 2017).



Por otra parte, la producción de péptidos A β resulta de la escisión proteolítica sucesiva de la APP mediante la acción de las enzimas β -secretasa 1 (BACE) generando un fragmento β -C-terminal (β -CTF) que posteriormente es hidrolizado por la γ -secretasa; formando péptidos de 38 a 43 aminoácidos (Hampel et al., 2021; Janeiro et al., 2021). Las isoformas más comunes son A β_{40} y A β_{42} , la primera es la más habitual, mientras que la segunda es la más fibrogénica, esto debido a la anfifilicidad del péptido que causa su autoasociación, por este motivo es la que durante muchos años se ha asociado con el desarrollo de la EA (Hampel et al., 2021; Iijima et al., 2000).

Sin embargo, en la actualidad se ha propuesto que oligómeros solubles de beta amiloide (A β O) representan la forma más tóxica y patógena de A β , esto debido a su gran capacidad de autoagregación (diferente a la de A β_{42}). Además, se ha identificado que inducen un alto grado de neurotoxicidad desde etapas muy tempranas de la EA (Hayden & Teplow, 2013). Estudios recientes han identificado que A β O aislados de cerebros de pacientes con EA redujeron el número de sinapsis, inhibieron la potenciación a largo plazo y aumentaron la depresión sináptica a largo plazo en modelos animales (Mroczko et al., 2018).

Cabe mencionar que, tras su producción el A β ejerce funciones fisiológicas importantes en el cerebro, tales como la regulación de la transmisión sináptica en hipocampo, la regulación del transporte del colesterol, regulación de la señalización, activación de cinasas y una función antioxidante (Hampel et al., 2021; Lane et al., 2018). Sin embargo, en condiciones patológicas, la formación de láminas de A β mal plegadas, activa una respuesta inflamatoria mediada por la glía, induce la liberación de citocinas neurotóxicas, causa apoptosis, dificulta la perfusión celular y afecta los contactos sinápticos interneuronales (Gluvic et al., 2016a; Wahl et al., 2017).

Además, la acumulación de A β , puede favorecer la hiperfosforilación de tau y la formación de ovillos neurofibrilares, los cuales contribuyen en gran medida a los procesos neurodegenerativos de la EA (Hampel et al., 2021; Hayden & Teplow, 2013; Lane et al., 2018).



Por tal motivo, el equilibrio entre síntesis y eliminación de A β es fundamental para mantener las concentraciones normales en cerebro. Respecto a la síntesis, autores mencionan que además de la actividad de secretasas sobre la APP, depende de la composición de la membrana plasmática; así los dominios de la balsa lipídica rica en colesterol parecen desempeñar un papel clave en la generación de A β (Hicks et al., 2012; Vetrivel & Thinakaran, 2010).

Por otra parte, la degradación del péptido ocurre por tres posibles mecanismos, uno es mediante la degradación enzimática mediado por peptidasas, el segundo por la eliminación a través de vasos cerebrales mediante mecanismos de transporte especiales a lo largo de membranas basales perivasculares y el tercero es mediante fagocitosis microglial (Gluvic et al., 2016a).

Entre las proteasas que degradan el A β se encuentran la neprilisina (NEP), enzima degradadora de insulina (EDI) y enzima convertidora de endotelina (ECE) y literatura sugiere que su actividad es más eficiente bajo condiciones fisiológicas (Miners et al., 2011; Nalivaeva et al., 2012). Por su parte, la EDI es una metaloproteasa de zinc involucrada en la degradación de péptidos como la insulina y A β a nivel citosólico y membranaral (Vekrellis et al., 2000). Interesantemente, se ha demostrado que la actividad de la EDI se asocia con fracciones de las balsas lipídicas de la membrana plasmática y que este proceso es regulado por los niveles de colesterol cerebral (Bulloy et al., 2008).

De esta manera, es posible resaltar que las balsas lipídicas son fundamentales en la patogénesis de la EA, al contribuir en la biogénesis, catabolismo, agregación, acumulación y neurotoxicidad del A β (Araki, 2015a). Además, se conoce que la degradación de A β por la EDI dependerá de las concentraciones de insulina a nivel cerebral, se ha propuesto que un aumento en las concentraciones de insulina cerebral se asocia con un menor grado de degradación de A β (Araki, 2015a; Bomfim et al., 2012a; De Felice et al., 2014).



1.3.1.3 Metabolismo de la Proteína Tau.

La proteína tau forma parte de las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP's), es una proteína codificada por el gen MAPT localizado en el cromosoma 17q21 (Kimura et al., 2014). Presenta 4 dominios primarios: un dominio N-terminal, un dominio de unión a microtúbulos, un dominio C-terminal y un dominio rico en prolina, estos dos últimos son los principalmente asociados con la regulación de la función de tau, mediante la fosforilación de residuos aminoácidos críticos ahí presentes (Engel et al., 2006; Imahori & Uchida, 1997a).

Tau se fosforila en múltiples sitios de residuos serina y treonina en secuencias Ser/Thr-Pro a través de varias proteínas cinasas dirigidas por prolina, como la proteína cinasa dependiente de ciclina 5 (cdk5), proteína glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK3 β), cinasa 2 regulada por señal extracelular (Erk2) y proteína cinasa A (PKA) (Anne Jämsä, 2007).

Respecto a la GSK3 β se ha considerado que la desregulación en neuronas, puede ser un factor clave en el desarrollo de EA; estudios han mostrado que ratones transgénicos que sobreexpresan GSK3 β , presentan mayor fosforilación de tau y mayor grado de neurodegeneración principalmente en giro dentado hipocampal (Engel et al., 2006; Lucas, 2001). Además, observaron que la hiperfosforilación de tau condujo a una activación de la glía (Engel et al., 2006). Finalmente, estudios han demostrado que algunas mutaciones de presenilina 1 (PSEN-1 que es una subunidad de la γ -secretasa) activan a GSK3 β y promueven la fosforilación de tau involucrando a cadherina y la señalización de PI3K/AKT (fosfoinositol 3 cinasa y la RAC-gamma serina / treonina-proteína cinasa) (Song et al., 2022).

Por otra parte, cdk5 es una proteína cinasa altamente relacionada con la patogénesis de la EA. Es un complejo formado por la subunidad catalítica cdk5 y un polipéptido p35 o p25. (Kimura et al., 2014). De manera fisiológica, cdk5-p35 juega un papel fundamental en el desarrollo cerebral y la actividad sináptica, sin embargo, en enfermedades neurodegenerativas, se cree que cdk5 está hiperactivada por p25 (Maitra & Vincent, 2022).



En cerebros de pacientes con EA se ha identificado una acumulación de p25 con una mayor capacidad de cdk5 para la fosforilación de tau (Baltissen et al., 2023).

Resulta importante mencionar que la función de la proteína tau depende del estado de fosforilación y el número de dominios de unión a tubulina que presente (Melo et al., 2019b). En condiciones fisiológicas, tau participa en el ensamble de monómeros de tubulina, establece vínculos entre microtúbulos, neurofilamentos y proteínas, es una proteína de transducción de señales y participa en la señalización glutamatérgica (Wegmann et al., 2021).

La hiperfosforilación de la proteína tau es uno de los principales eventos patológicos de la EA, ya que favorece la disociación de tau de microtúbulos y el desensamblaje de estos, la acumulación anormal de tau en el compartimento somatodendrítico, la alteración en el transporte axonal, la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal, siendo mecanismos asociados con la formación de NFT's (Hernández et al., 2023; Wegmann et al., 2021; Ye et al., 2022).

Se han identificado 45 sitios críticos de fosforilación de tau en cerebros de personas con EA (Kimura et al., 2014). Se ha observado que entre las 16 secuencias Ser/Thr-Pro en tau, Cdk5 fosforila entre 9 y 13 sitios (N. B. Chauhan et al., 2005; Gonzalez-Ortiz et al., 2023). Desafortunadamente, los sitios reportados de fosforilación de tau no siempre son los mismos. En 2001, Lund et al. demostraron que los sitios de fosforilación de tau humana mediante cdk5-p20 recombinante *in vitro*, determinados por espectrometría de masas fueron Thr181, Thr205, Thr212, Thr217, ser296 y Ser404 (Lund et al., 2001). Liu et al. en 2002, mediante anticuerpos fosfoespecíficos mostraron que cdk5-p25 fosforila a tau en Thr181, Ser199, Ser202, Thr205, Thr212, Ser214, Ser217, Thr231, Ser235, Ser396 y Ser404 ([Figura 7](#)) (F. Liu et al., 2002).

Por su parte, Landrieu et al. evidenciaron mediante estudios *in vitro* que cdk5-p25 necesita a GSK3 β y que los sitios principales fueron Ser202, Thr205, Ser235 y Ser404 (Landrieu et al., 2010).

Kimura et al. 2014, mediante un mapeo 2D fosfo-péptido mediante marcaje de isótopos *in vitro* (cdk5-p25 purificado de cerebros porcinos), en cultivos celulares (cdk5-p35 o cdk5-p25 cotransfectadas) y en neuronas primarias (cdk5-p35 endógena) identificaron que los principales sitios de fosforilación fueron Ser202, Thr205, Ser235 y Ser404 (Kimura et al., 2014).

Adicionalmente a ello, se ha demostrado que la fosforilación de tau por cdk5 podría aumentar tras la fosforilación por GSK3 β , ya que ésta fosforila residuos de Ser/Thr en el sitio +4 (Ser/Thr)-X₃-(pSer/p/Thr) (es decir, ya presenta una fosforilación de cebado) (T. Li et al., 2006). Estudios han demostrado que la fosforilación de GSK3 β mejora considerablemente mediante la fosforilación previa con cdk5. Evidencia muestra que los principales sitios de fosforilación de GSK3 β son Ser199, Ser202, Thr231, Ser396, Ser400, Ser412 y Ser262 (Imahori & Uchida, 1997b). Así mismo, se ha identificado que Thr231 y Ser396/ser400 son cebadas mediante fosforilación en Ser235 y Ser404 por cdk5 respectivamente (T. Li et al., 2006)

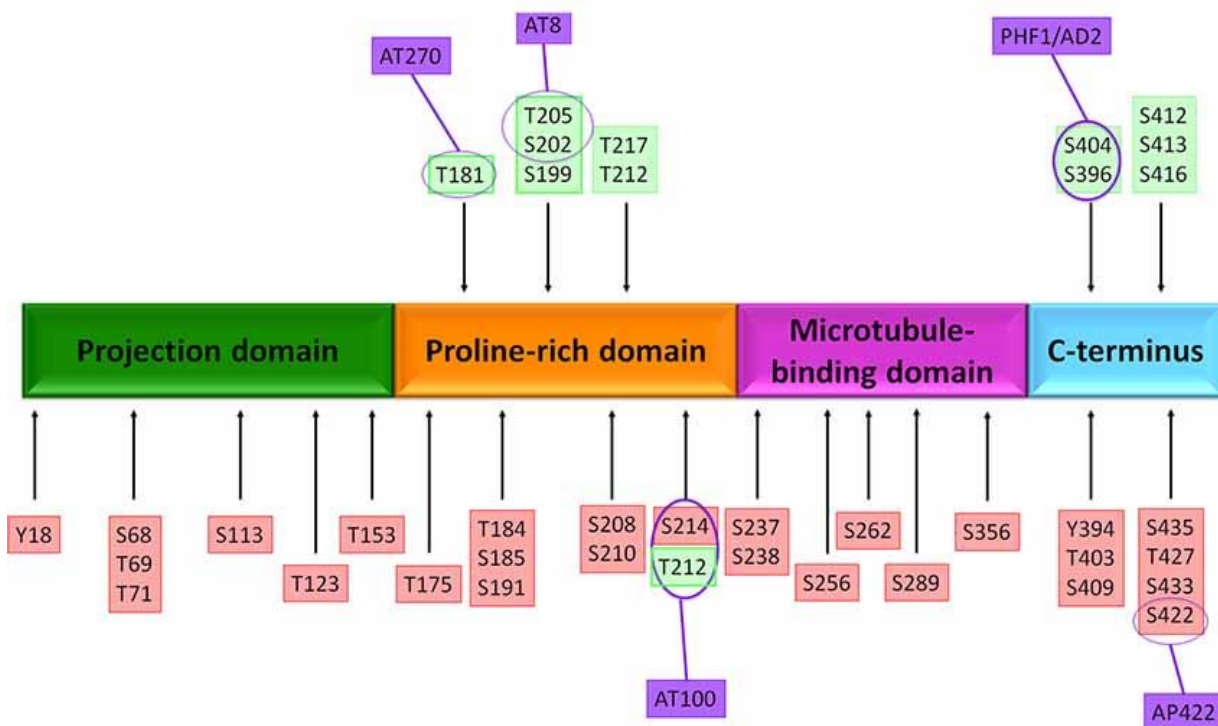


Figura 7. Sitios críticos de fosforilación de Tau asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Fuente:(Toral-Rios et al., 2020)



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome metabólico (MetS) representa un problema de salud pública a nivel mundial debido a su elevada prevalencia de morbilidad y mortalidad. Se caracteriza por la presencia de alteraciones bioquímicas, fisiológicas y funcionales que comprometen la calidad de vida de las personas que lo padecen (Engin, 2024; W. Li et al., 2023; Samson & Garber, 2014; Zimmet et al., 2005; Zong et al., 2024).

El MetS es una entidad multifactorial, sin embargo, en las últimas décadas la ingesta de dietas occidentales se ha identificado como uno de los principales factores que comprometen su desarrollo (Ambroselli et al., 2023; Angelico et al., 2023; B Paydar & Johnson, 2020; Willems et al., 2021). Diversos estudios han reportado que la ingesta crónica de dietas hipercalóricas conduce al deterioro en el metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos a nivel periférico, acompañado de un conjunto de alteraciones endocrinas, inflamatorias, oxidativas y degenerativas (Cen et al., 2024; Saltiel & Olefsky, 2017; Treviño et al., 2015).

Además, previamente demostramos que algunos de los efectos a nivel central se caracterizan por la presencia de hiperinsulinemia e hiperleptinemia, acompañada de un deterioro en la activación de las proteínas río abajo de la vía IRS/PI3K/AKT de la insulina. Dicho efecto es dependiente del área cerebral analizada y el tipo de dieta ingerida (hiperglúcida, hiperlipídica o mixta) (Fuentes et al., 2023).

En los últimos años se ha reportado que alteraciones de la insulina a nivel cerebral, podrían repercutir en la aparición de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), Parkinson, demencia, depresión y otro tipo de trastornos que comprometen la función cerebral (Doust et al., 2022; A. B. Kim & Arvanitakis, 2023b; Kullmann et al., 2016; Sędzikowska & Szablewski, 2021). Sin embargo, el mecanismo patogénico molecular que vincula a ambas condiciones clínicas aún no se comprende por completo.



3. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, se ha propuesto una estrecha relación entre las enfermedades crónico-degenerativas inducidas por la dieta (ECDiD) y el riesgo de padecer EA. Estudios recientes han evidenciado la presencia de agregados neurofibrilares y procesos neurodegenerativos en pacientes con alteraciones metabólicas periféricas (resistencia a la insulina, dislipidemia, entre otros) tal como ocurre en la diabetes tipo 2 (Di Renzo et al., 2021; Kciuk et al., 2024; Nguyen et al., 2020; Peng et al., 2024).

Por este motivo, se propone que la exposición crónica a estímulos dietéticos de baja calidad deteriora el metabolismo de lípidos y carbohidratos a nivel periférico y central. A nivel cerebral existen cambios estructurales y funcionales que deterioran la neuroplasticidad y funciones cognitivas complejas.

Adicionalmente, dicha condición podría relacionarse con el desarrollo de marcadores de neurodegeneración propios de la EA, como la formación de depósitos amiloideos, la hiperfosforilación de tau, la alteración en el transporte de insulina y la concentración - actividad de EDI, sin embargo, los mecanismos por los cuales surgen estas modificaciones aún no se han comprendido por completo.

Por ello surge la siguiente pregunta de investigación: ¿El Síndrome Metabólico inducido por la ingesta crónica de una dieta hiperglúcida conduce a la aparición de marcadores de neurodegeneración similares a la Enfermedad de Alzheimer (A β 1-42) en hipocampo de ratas?

En el presente trabajo, pretendemos emplear un modelo de MetS (HCD), un modelo de EA (inyección hipocampal de A β 1-42) y un modelo de ambas condiciones clínicas asociadas (MetS + A β 1-42), para identificar la relación entre insulina con la formación de agregados amiloideos, la hiperfosforilación de tau y una neuroinflamación crónica. Esto se realizará por medio de técnicas histológicas y bioquímicas, que permitan esclarecer la relación del MetS como uno de los factores causales de la EA.



El dilucidar este conocimiento demostrará la relación bioquímica que existe entre ambas patologías, proponer los posibles mecanismos moleculares que involucran a la vía de la insulina en procesos de neurodegeneración presentes en la EA e identificar posibles marcadores clínicos que permitan diagnosticar esta patología desde etapas tempranas.



4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General.

Evaluar la participación de la hiperinsulinemia cerebral con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la enfermedad de Alzheimer ($A\beta$ 1-42) en hipocampo de ratas con Síndrome Metabólico.

4.2 Objetivos Específicos.

- 1) Determinar la concentración de insulina y la enzima degradadora de insulina en el hipocampo de los modelos animales con MetS y $A\beta$ 1-42.
- 2) Identificar al receptor de insulina y su activación en el hipocampo de los modelos animales con MetS y $A\beta$ 1-42.
- 3) Evaluar los cambios en la fosforilación de GSK3 β , APP y Tau en hipocampo de los modelos animales con MetS y $A\beta$ 1-42.
- 4) Identificar los principales marcadores histopatológicos-conductuales asociados a la enfermedad de Alzheimer presentes en el hipocampo de los modelos con MetS.



5. HIPÓTESIS

5.1 Hipótesis nula.

La hiperinsulinemia cerebral presente en el Síndrome Metabólico inducido por la ingesta crónica de una dieta hiperglúcida no favorece la neurodegeneración hipocampal asociada a la enfermedad de Alzheimer (A β 1-42) en un modelo murino.

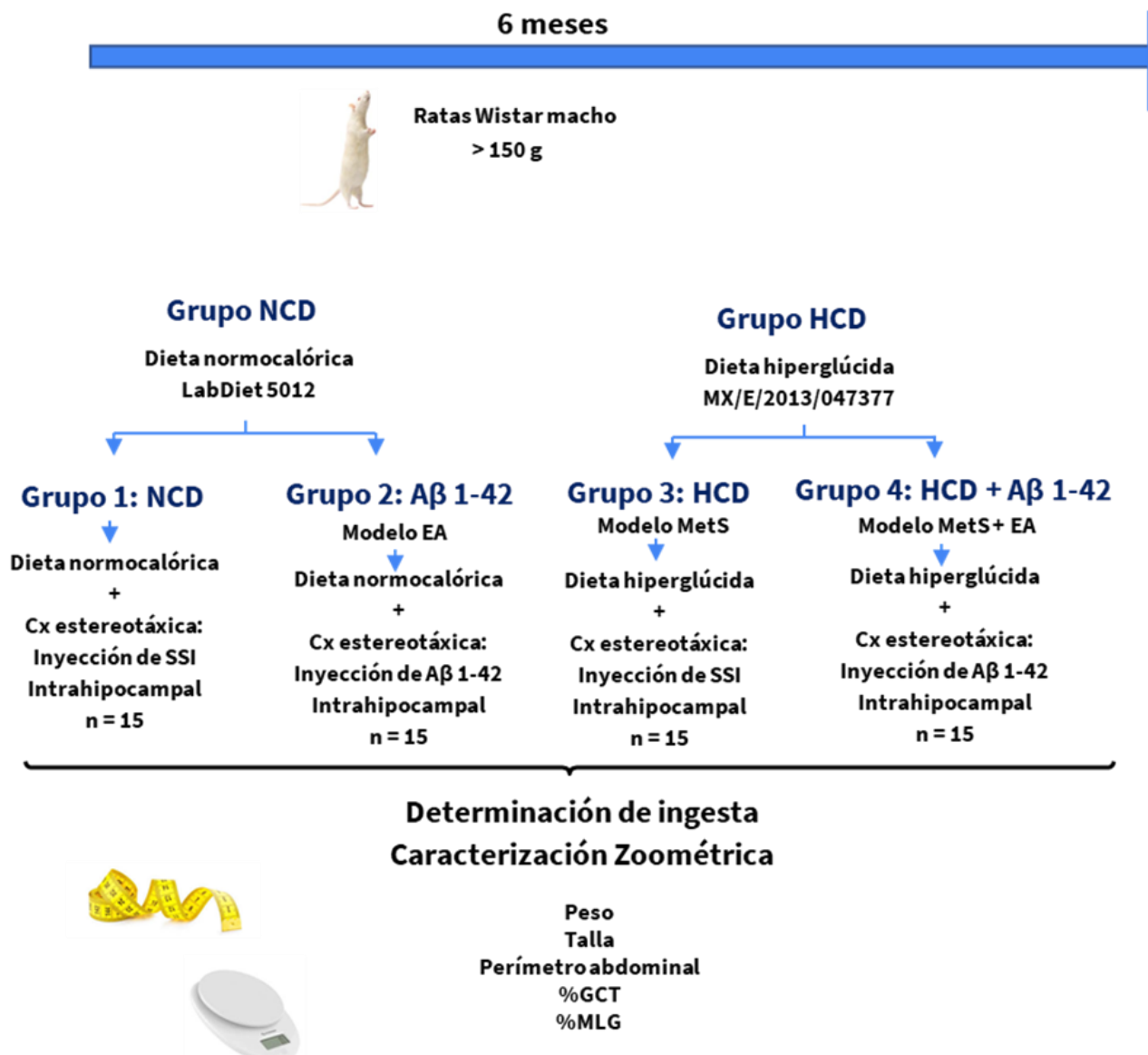
5.2 Hipótesis alternativa.

La hiperinsulinemia cerebral presente en el Síndrome Metabólico inducido por la ingesta crónica de una dieta hiperglúcida favorece la neurodegeneración hipocampal asociada a la enfermedad de Alzheimer (A β 1-42) en un modelo murino.



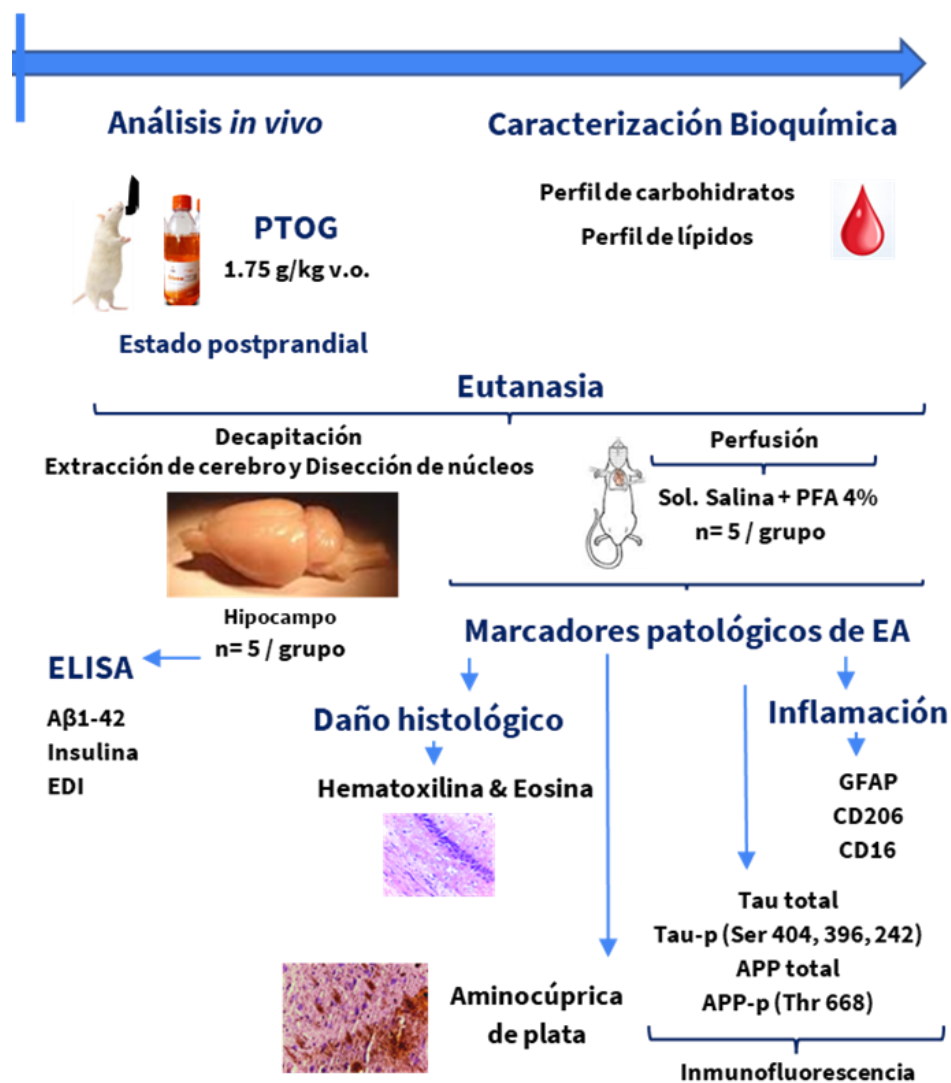
“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

6. DIAGRAMA DE TRABAJO





“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”





7. MATERIALES Y MÉTODOS

Animales.

Se emplearon 60 ratas Wistar macho (> 150 g de peso corporal) proporcionadas por el “Bioterio *Claude Bernard*” de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Las ratas se mantuvieron bajo condiciones controladas de temperatura (cerca a 21°C), porcentaje de humedad (<50%), ciclo luz-oscuridad 12h:12h, en cajas de policarbonato con una cama de aserrín y con acceso libre a comida y agua “*Ad libitum*”. Los procesos realizados se basaron en la “Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana para el Cuidado Animal NOM-062-ZOO-1999, cuidando que los procedimientos experimentales se realizaran con el menor número de animales posibles y cuidando que no se presentaran efectos indeseables producidos por los procedimientos del proyecto.

Grupos experimentales.

Inicialmente, los animales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: Grupo control (NCD; n=30) alimentados con la dieta normocalórica 5012 de Labdiet® y Grupo con MetS (HCD; n=30) a los cuales se les administró una dieta hiperglúcida con patente MX/E/2013/047377, la cual contiene 71.4% de hidratos de carbono respecto al valor calórico total. La composición porcentual corresponde a glucosa (80%) y fructosa (20%). La composición nutrimental basada en 100 gramos de alimento se muestra en la [Tabla 1](#). Ambas dietas se administraron durante 6 meses “*Ad libitum*”.

Se realizó el registro de consumo de alimento semanal, para ello cada tercer día a las 12:00 horas, se pesó el alimento consumido por triplicado de cada caja con 5 animales y se obtuvo un promedio de ingesta. Cabe mencionar que las dietas experimentales siguen las especificaciones y cumplen con las cantidades mínimas necesarias de sustratos energéticos aprovechables según los “Requerimientos Nutrimentales de Ratas de Laboratorio” como recomendación por la Academia Nacional de Ciencias.



Una vez inducido el modelo MetS, los animales tratados con las respectivas dietas (NCD y HCD) se subdividieron en los siguientes cuatro grupos experimentales: (1) **NCD**, (2) **A β 1-42** (Modelo EA), (3) **HCD** (Modelo MetS) y (4) **HCD+ A β 1-42** (Modelo EA + MetS).

Tabla 1. Composición nutrimental estimada de las dietas administradas.		
Composición porcentual	Dieta NCD LabDiet 5012	Dieta HCD MX/E/2013/047377
Energía	3.95 Kcal/g	3.67 Kcal/g
Proteínas	23.2 %	7.3 %
Lípidos	10.8 %	5.8 %
Carbohidratos	51.2 %	71.4 %
Glucosa	0.29 %	57.1 %
Fructosa	0.34 %	14.3 %
Almidón	39.5 %	-----
Sucralosa	3.38 %	-----

El péptido A β 1-42 se obtuvo de Sigma-Aldrich (St Louis, Mo, EE. UU), que se disolvió en una solución salina (SS) fisiológica a una concentración de 5 mg/mL y se incubó a 37°C durante 72 h para inducir la agregación. Reportes han indicado que es el tiempo suficiente para inducir oligomerización y causar el efecto neurotóxico. Para fines quirúrgicos, los animales se anestesiaron con ketamina-xilazina (0.2 ml/100 g, ip) y se colocaron en un aparato estereotáxico (Stoelting Co., Wood Dale, IL). Las coordenadas estereotáxicas para producir una lesión bilateral en el hipocampo (Hp) (coordenadas: A: -4.3 mm desde el bregma, L: -3 mm desde la línea media y V: -2.9 mm debajo de la duramadre) siguieron a Paxinos y Watson (Paxinos & Watson, 2006).



Se administraron inyecciones de A β 1-42 o vehículo (solución salina inyectable) (2 μ /L) por lado durante 10 minutos con una jeringa Hamilton. Después de la cirugía, los animales fueron devueltos a sus jaulas con libre acceso a comida (NCD o HCD) y agua durante un mes más (Administración total de la dieta de 6 meses). Se les administró antibiótico (fluoroquinolona) diariamente durante 5 días para recuperarse de la cirugía.

Zoometría.

Se realizó la evaluación zoométrica, en donde se determinaron los siguientes parámetros una vez a la semana, por triplicado y obteniendo el promedio de:

Peso corporal: Se utilizó una balanza de marca VoLKö® modelo SF-400 con capacidad y precisión de 5000 g x 1 g/ 177 oz x 0.1 oz y el peso se obtuvo en gramos. El procedimiento se realizó según las recomendaciones de Cossio *et al.* (2010).

Talla (Longitud total): Para obtener la longitud total se utilizó una cinta métrica antropométrica marca Lufkin modelo W606PM de acero flexible. El procedimiento se realizó según las recomendaciones de Cossio *et al.* (2010) tomando como puntos de referencia la base de la cola a la punta de la nariz.

Perímetro abdominal: Se utilizó una cinta métrica antropométrica marca Lufkin modelo W606PM de acero flexible. El procedimiento consiste en sujetar a la rata con el método de pinzamiento, posteriormente se ubica la cinta métrica en la parte media del abdomen o bien la más voluminosa de la región abdominal tomando como límites de referencia la zona del diafragma (límite superior) y el pliegue de las piernas (límite inferior) y ajustando la cinta métrica sin aplicar presión, se realiza la medición.

Con los parámetros zoométricos obtenidos se estimó la composición corporal de un modelo bicompartimental mediante:



Índice de masa corporal (IMC): Evaluó el peso del animal en relación con su altura. Se calculó mediante el índice de Quetelet (OMS, 2006): $IMC = \text{Peso} / \text{talla}^2$.

Porcentaje de grasa corporal: Se calculó de acuerdo con el índice de Lee para modelos murinos (Rogers y Webb, 1979): % *grasa corporal*: $[\text{((peso (g))}^{0.33}) / \text{longitud nasoanal (mm)}] \times 100$.

Masa libre de grasa: Hace una estimación de los componentes músculo y hueso. Se determinará mediante la fórmula sugerida por Cossio *et al.* (2010): $MLG = 19.9 + (0.453 * \text{peso corporal (g)}) + (0.114 * \text{edad (días)})$.

Pruebas conductuales.

Posterior al tratamiento, se evaluaron las conductas de actividad motora y memoria de reconocimiento y espacial por medio de la Prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NORT) y Laberinto Elevado en Cruz (LEC). Para ello cada uno de los grupos experimentales se clasificó aleatoriamente en dos grupos, uno de 5 animales destinado para la aplicación de la prueba NORT y uno de 5 animales destinado para la prueba de LEC. Las pruebas conductuales fueron aplicadas en un horario entre las 8:00 a 13:00 horas.

▪ **Habitación.** Durante tres días previos a la aplicación de las pruebas conductuales, se realizó una fase de habitación, la cual consistió en colocar a los animales durante 1 hora en el cuarto de aplicación de la prueba para lograr la adaptación al sitio.

▪ **Prueba de reconocimiento de objetos novedosos.** La prueba se basa en la tendencia de los animales a ocupar tiempo explorando objetos novedosos entre objetos familiares (Flores *et al.* 2016). Constó de 4 fases ([Figura 8](#)):



a) Adaptación (Actividad motora): a los animales de manera individual se les permitió explorar un campo abierto durante 5 minutos; posteriormente fueron colocados nuevamente en su jaula.

b) Reconocimiento de objetos familiares: Se realizó 24 horas después de la adaptación y los animales fueron expuestos a dos objetos idénticos colocados en esquinas opuestas. Se cuantificó el tiempo que los animales utilizaron para explorar cada objeto durante un periodo de 5 minutos. Posteriormente fueron colocados nuevamente en su jaula.

c) Reconocimiento de objetos novedosos (memoria a corto plazo): Posterior a un periodo de familiarización de la fase anterior (dos horas), uno de los objetos familiares se cambió por un objeto novedoso y se permitió la exploración durante 5 minutos.

d) Reconocimiento de objetos novedosos (memoria a largo plazo): Se realizó 24 horas posteriores a la fase anterior, donde el objeto novedoso fue remplazado por otro objeto novedoso y se permitió la exploración por 5 minutos. La prueba se llevó a cabo en una caja negra de campo abierto (80 cm de ancho x 80 cm de largo x 80 cm de alto) y se consideraron comportamientos de investigación: la orientación de la cabeza, el olfateo o algún contacto deliberado con alguno de los objetos a una distancia menor a 2 cm o al tocar algún objeto con la nariz.

Se determinó el tiempo de exploración de ambas fases: el reconocimiento de objetos familiares y novedosos y posteriormente se calculó el índice de discriminación (DI), el cual expresa la diferencia en el tiempo de exploración entre objetos familiares y novedosos y se divide por la cantidad total de exploraciones de objetos novedosos y familiares: $DI = (Tx - Ty) / (Tx + Ty)$, donde Tx: tiempo de exploración de objetos novedosos x y Ty tiempo de exploración de objetos familiares. Así mismo se realizó el trazo de los recorridos realizados por los animales en la fase de actividad motora.

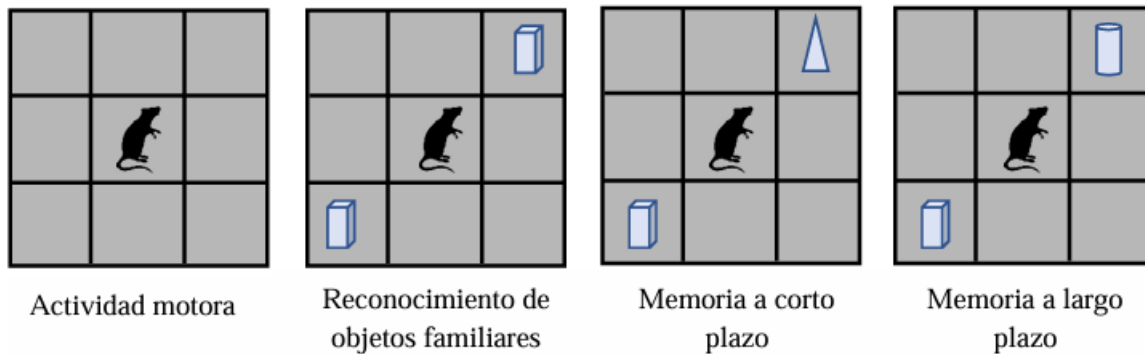


Figura 8. Fases de la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NORT). Fuente: Elaboración propia.

▪ **Prueba de laberinto elevado en cruz (LEC).** Representa un modelo murino basado en la libre exploración y analiza un posible efecto de ansiedad ante un ambiente novedoso. El laberinto presenta 4 brazos en forma de cruz elevados a una altura de 50 cm, dos brazos cerrados con paredes de 40 cm de altura y dos brazos abiertos con bordes de 1 cm de altura (**Figura 9**). Se colocó a la rata en la zona central del laberinto con la cabeza orientada hacia uno de los brazos cerrados, permitiendo la libre exploración durante 5 minutos y se registró el movimiento del animal en el laberinto. Posterior a la prueba se determinó: el número de entradas y salidas, el tiempo de permanencia y el tiempo de latencia en los brazos abiertos y cerrados ($TBAp = TBA/EBA$ y $TBCp = TBC/EBC$ respectivamente).



Figura 9. Esquema representativo de la prueba de Laberinto Elevado en Cruz. Fuente: Elaboración propia.



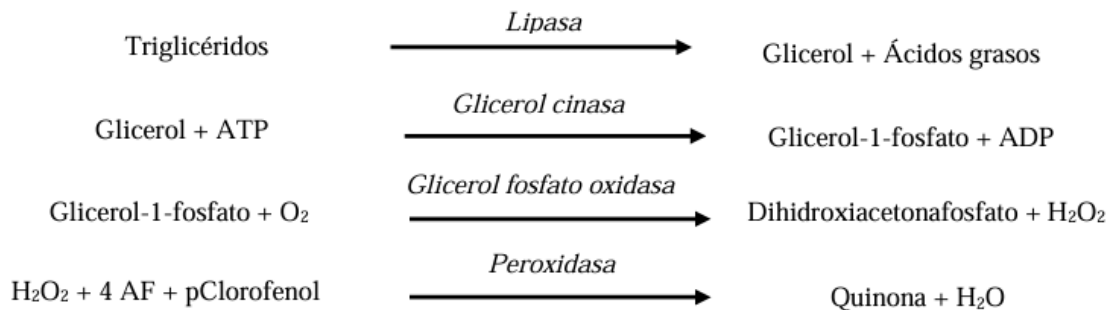
Obtención de muestras y Eutanasia:

Posterior a los 6 meses de administración de la dieta y la inyección del A β 1-42 respectivamente, se realizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Para ello, se suspendió el alimento 4 horas antes de iniciar la prueba, transcurrido este tiempo se administró una carga de glucosa vía oral de 1.75 g/kg de peso y se obtuvieron las muestras sanguíneas mediante punción cardiaca a los 0, 30, 60 y 90 minutos posteriores a la administración. Se procedió a anestesia con pentobarbital sódico vía intraperitoneal (10 mg/kg de peso) y se obtuvieron muestras sanguíneas por punción cardiaca para las determinaciones de los parámetros bioquímicos característicos del MetS.

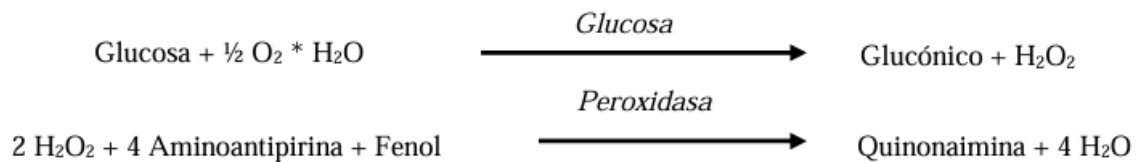
Determinaciones Bioquímicas.

Se determinaron las concentraciones séricas de glucosa, insulina, curva de tolerancia a la glucosa, triglicéridos, colesterol, lípidos totales, lipoproteínas séricas (LDL-C, HDL-C y VLDL-C) y ácidos grasos libres. Todas las determinaciones colorimétricas se realizaron mediante los kits de reactivos comerciales de Spinreact con un analizador automático AutoKem.

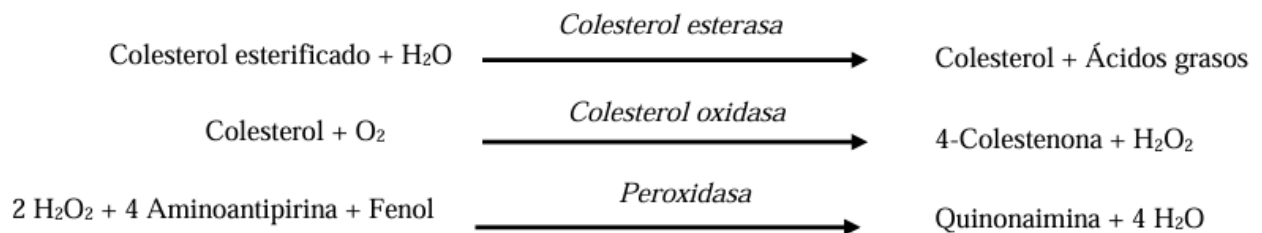
▪ **Determinación de la concentración de triglicéridos.** La concentración de triglicéridos se midió por química líquida. Corresponde a una reacción en la cual los triglicéridos se hidratan mediante una lipasa y se obtiene glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol reacciona con ATP, reacción mediada por la enzima glicerol cinasa, resultando glicerol-3-fosfato y ADP. El glicerol-3-fosfato se oxida mediado por G-3-P-oxidasa, y se obtienen como productos dihidroxiacetona-P y peróxido de hidrógeno, el cual reacciona con 4-aminoantipirina y 4 clorofenol. Obteniéndose una reacción coloreada de quinonaimina que es medida a una longitud de onda de 505 nm.



▪ **Determinación de la concentración de Glucosa.** La glucosa presente en la muestra origina un complejo coloreado que se cuantifica por espectrofotometría.



▪ **Determinación de la concentración de Colesterol.** El colesterol presente en la muestra origina un compuesto coloreado según la siguiente reacción:



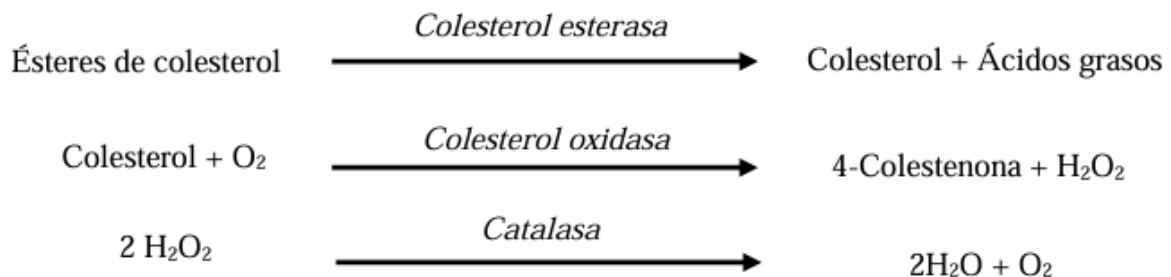
▪ **Determinación del Colesterol HDL reactivo precipitante.** El colesterol de las proteínas de baja densidad (LDL), las de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones es hidrolizado por una colesterol oxidasa mediante una reacción enzimática acelerada no formadora de color. El detergente presente en el reactivo solubiliza el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de la muestra.



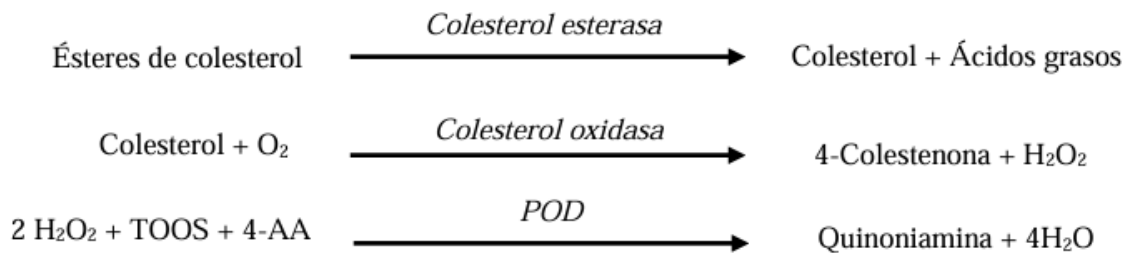
El colesterol de HDL se cuantifica espectrofotométricamente mediante las reacciones acopladas descritas a continuación: El colesterol esterificado se hidrata mediante una colesterolesterasa, dando como resultado colesterol y ácidos grasos libres, el colesterol resultante sufre una semioxidación e hidratación por una colesteroles oxidasa, dando como resultado colesteno y peróxido de hidrogeno, este se acopla a una reacción coordinada por peroxidasa con 4-aminoantipirina y una solución buffer DSBmT obteniéndose como producto final la quinonaimina, el cual presenta color y es detectado por espectrofotometría a una longitud de onda de 505 nm.

▪ **Determinación del Colesterol LDL.** La determinación directa del LDL-C (colesterol de lipoproteínas de baja densidad) se realiza en dos pasos. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de LDL-c presente en la muestra analizada.

1) Eliminación de lipoproteínas no LDL.



2) Medición de LDL-C.





▪ **Determinación de ácidos grasos libres.** La extracción de los ácidos grasos libres de suero se realiza mediante el empleo de un solvente no polar como el cloroformo, eliminando la interferencia de la bilirrubina por desarrollar el color final con ácido oxálico bis-(cyclohexylidenehydrazide) (“Cuprizone”) y midiendo la absorbancia a 620 nm, una parte del espectro donde la bilirrubina no se absorbe (Soloni F., 1993).

▪ **Determinación de la concentración de insulina.** Fue determinada por la técnica de ELISA de tipo sándwich. La inmovilización ocurre en la superficie del pozo del microplato durante la interacción de la estreptavidina con el anticuerpo de insulina monoclonal biotinilado agregado. Una vez mezclado, el anticuerpo de enzima etiquetada con un suero que contiene el antígeno nativo resulta en una reacción sin competencia entre el antígeno nativo y los anticuerpos para formar un complejo de sándwich soluble. Simultáneamente, el complejo es depositado en el pozo a través de la reacción de alta afinidad de estreptavidina y el anticuerpo biotinilado. Posterior al obtener el equilibrio la fracción del anticuerpo unido es separado del antígeno desatado por decantación o aspiración.

La actividad enzimática en la fracción del anticuerpo límite es directamente proporcional a la concentración nativa del antígeno. Utilizando diversas referencias del suero de los valores sabidos del antígeno, una curva de reacción a cierta dosis puede ser generada. Las concentraciones de insulina se obtuvieron de una curva estándar con un rango de 0-20 $\mu\text{U/ml}$. El área bajo la curva de glucosa e insulina (AUC) se calculó usando el método trapezoidal (Pittier et al 2002; Purves 1992). Los índices HOMA-IR y HOMA-S se calcularon según los modelos matemáticos utilizados por Treviño et al., 2015.

Obtención de muestras.

Posterior a la eutanasia, los animales fueron decapitados y sus cerebros se trataron para:



1) Pruebas histológicas.

Posterior a la anestesia, se realizó una perfusión intracardiaca con 200 mL de solución Hartman y 100 mL de paraformaldehído al 4%. Los cerebros fueron extraídos y fijados en paraformaldehído al 4% por 2 semanas, posteriormente se realizó la deshidratación e inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes coronales de 5 μ m de grosor de cada cerebro al nivel del área temporal media (aproximadamente -4.52 a -3.6 mm del bregma). Todos los análisis histológicos se realizaron en hipocampo región CA1, CA3 y GD ([Figura 10](#)).

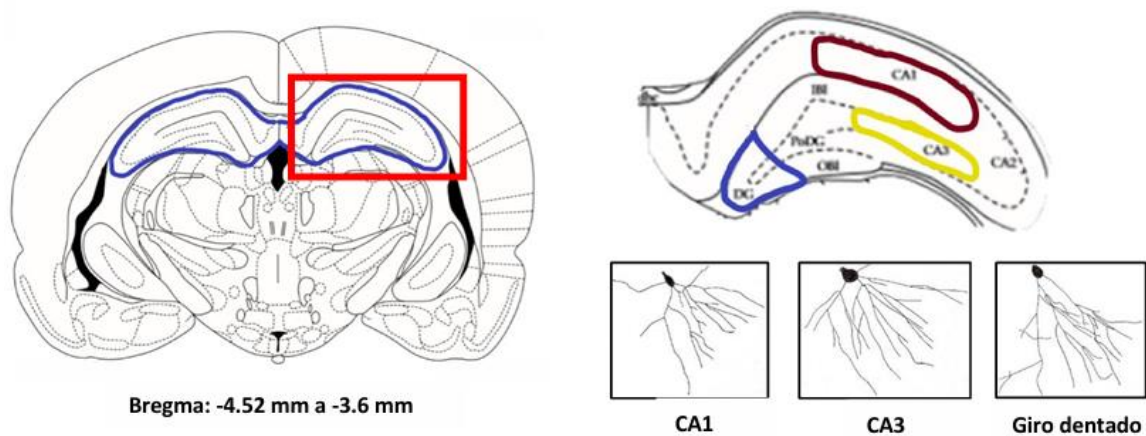


Figura 10. Representación de región coronal de hipocampo ventral y ubicación de CA1, CA3 y GD. Fuente: Elaboración propia a partir de Paxinos & Watson 2006.

🚦 Inmunohistoquímica.

La parafina fue removida de los cortes realizados y se procedió a la rehidratación de acuerdo con las técnicas histológicas convencionales establecidas por Díaz et al., 2014. Las muestras se enjuagaron con buffer de fosfatos y los sitios de unión no específico se bloquearon mediante incubación con albúmina de suero bovino libres de IgG al 2% (BSA, Sigma). Posteriormente las muestras se incubaron durante 10 minutos con 0.2% de Triton X-100 en PBS a temperatura ambiente y los portaobjetos se enjuagaron con PBS.



Las muestras se incubaron con los siguientes anticuerpos durante toda la noche a 4-8°C (dilución de 1:100) para evaluar marcadores de la vía molecular de la insulina (Insulin: Abcam (7843); Insulin R- α [N-20] Santa Cruz (710); Anti-Insulin Receptor [Phospho Tirosina] Abcam; GSK3 β Santa Cruz (5298); p-GSK3 β Santa Cruz (3907)), marcadores histopatológicos de Alzheimer (APP total: Cell Signalling (2452); APP-p Thr 668: Cell Signalling (D90B8); Tau total: Santa Cruz Biotechnology (SC-32275); Tau-p Ser 404: Santa Cruz Biotechnology (SC-12952); Tau-p Ser 396: Santa Cruz Biotechnology (SC-1995); Tau-p Ser 262: Santa Cruz Biotechnology)) y marcadores de inflamación (GFAP: Cell Signalling (3670S); CD16: Santa Cruz Biotechnology (SC-20052) y CD206: Santa Cruz Biotechnology (SC-376108).

Para las inmunofluorescencias de doble marca, posterior a la incubación con el anticuerpo primario se realizó un lavado triple con buffer de fosfatos para remover el anticuerpo que no interactuó con su antígeno y se incubó con el anticuerpo secundario conjugado con fluoróforo Alexa Fluor 488 (Jackson ImmunoResearch) o Rodamina (a una concentración de 1:300) durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente se realizó un lavado triple con buffer de fosfatos para remover el anticuerpo que no interactuó con el anticuerpo primario y se procedió al montaje utilizando un medio de montaje con DAPI, Vectashield H-1500 de Vector®.

Para las inmunofluorescencias de triple marca, posterior a la incubación con el anticuerpo primario se realizó un lavado triple con buffer de fosfatos para remover el anticuerpo que no interactuó con su antígeno y se incubó con el anticuerpo secundario conjugado con fluoróforo Alexa Fluor 488 (Jackson ImmunoResearch) o Rodamina (a una concentración de 1:300) durante dos horas a temperatura ambiente.



Posteriormente se realizó un lavado triple con buffer de fosfatos para remover el anticuerpo que no interactuó con el anticuerpo primario y se procedió con la incubación del segundo anticuerpo primario durante toda la noche a 4°C, posteriormente se realizó un lavado triple con buffer de fosfatos y se incubó con el segundo anticuerpo secundario durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente se realizó un lavado triple con buffer de fosfatos para remover el anticuerpo que no interactuó con el anticuerpo primario y se procedió al montaje utilizando un medio de montaje con DAPI, Vectashield H-1500 de Vector®.

Las neuronas inmunoteñidas de hipocampo (CA1, CA3 y GD) se observaron a través de un microscopio fluorescente Leica Microsystem. Se cuantificó el número de células totales y las células inmunorreactivas y se calculó y reportó el índice células reactivas/células totales de cada zona hipocampal analizada de los cuatro grupos experimentales.

Hematoxilina y Eosina.

Para identificar la morfología de las células hipocampales, la parafina fue removida de los cortes y se procedió a la rehidratación de los tejidos según la técnica de Díaz et al. 2014. Posteriormente se realizó la tinción con hematoxilina y eosina y seguido se deshidrataron los tejidos para realizar el montaje. Las neuronas teñidas de hipocampo (CA1, CA3 y GD) se observaron a través de un microscopio Leica Microsystem.

Se cuantificó el número de células totales y las células no viables, posteriormente se calculó y reportó el índice células no viables/células totales de cada zona hipocampal analizada de los cuatro grupos experimentales.



Aminocúprica de plata.

La técnica aminocúprica de plata, se realizó de acuerdo con los protocolos propuestos y modificados por Olmos et al., 1994. La técnica permitió identificar estructuras agregadas o degeneradas por medio de la precipitación de plata. El procedimiento consistió en que los tejidos adheridos a los portaobjetos se sometieron a desparafinado con xilol y fueron rehidratados con alcoholes graduales hasta llegar al agua destilada. Los tejidos se colocaron en una solución pre-impregnante de plata durante toda la noche, previamente calentada a 48°C y posteriormente se lavaron en acetona por 60 segundos, se colocaron en una solución imprégnate de plata por 25 minutos y sin lavarlos, se colocaron en una solución reductora de formalina y ácido cítrico calentada a 32°C durante 3 minutos. Los tejidos fueron lavados con agua destilada para después ser colocados en una solución de tiosulfato de sodio por 60 segundos. Posteriormente los tejidos fueron lavados y teñidos con hematoxilina por 10 minutos. Finalmente, los tejidos se lavaron para ser deshidratados con alcoholes graduales, aclarados en xilol y se montaron con resina hidrofóbica polymount (Polysciences, EUA). Las neuronas impregnadas de hipocampo (CA1, CA3 y GD) se observaron a través de un microscopio Leica Microsystem.

2) Pruebas bioquímicas.

Posterior a la eutanasia, los animales fueron decapitados, los cerebros fueron inmediatamente extraídos y se siguió el protocolo de Treviño et al., 2015: se lavaron en solución salina isotónica en frío. El hipocampo fue disectado y homogeneizado en 800 μ L de 0.1M de PBS en frío a pH 7.4. El homogenado se centrifugó a 12,500 rpm a 4°C. El sobrenadante obtenido se almacenó a -70°C. El sobrenadante se utilizó para la cuantificación de proteínas tisulares, la medición de A β 1-42, insulina y enzima degradadora de insulina.



Cuantificación de proteínas.

Se cuantificó la concentración de proteínas tisulares por el método de Bradford, el cual se fundamenta en la formación de un compuesto de adsorción de color azul intenso cuando los grupos aniónicos del colorante Coomassie Brilliant Blue G-250 interaccionan con los grupos amino de las proteínas de la muestra. Se permite la interacción de la muestra, con H₂O y el reactivo de Bradford (colorante Coomasie, metanol, ácido fosfórico y agua desionizada), permitiendo la reacción. Posteriormente se realiza la lectura a una longitud de onda de 595 nm.

ELISA para insulina.

Los niveles de insulina cerebral fueron determinados mediante inmunoensayo ELISA tipo sándwich, utilizando el kit Insulin ELISA (ME E-0900) de Labor Diagnostika Nord. El fundamento de la técnica consiste en lo siguiente, los pozos de la placa se encuentran recubiertos con un anticuerpo monoclonal dirigido a un sitio antigénico único en la molécula de insulina. Se incubó la muestra que contiene insulina en el pozo con el conjugado enzimático (anticuerpo anti-insulina conjugado con biotina). Posterior a la incubación, el conjugado no unido se elimina por lavado. En un segundo paso de incubación, el complejo enzimático estreptavidina peroxidasa se une al complejo anticuerpo-biotina. La cantidad de complejo HRP unido es proporcional a la concentración de insulina en la muestra. Una vez añadida la solución de sustrato, la intensidad de color es proporcional a la concentración de insulina en la muestra. Se determinó la absorbancia de las muestras en un espectrofotómetro a 450 nm.

ELISA para A β 1-42.

Los niveles de A β 1-42 cerebral fueron determinados mediante inmunoensayo ELISA tipo sándwich, utilizando el kit Rat A β 1-42 (Amyloid Beta 1-42 NBP2-69916) de Novus Biologicals.



El fundamento de la técnica consiste en que los pozos de la placa se encuentran recubiertos con un anticuerpo monoclonal dirigido a un sitio antigénico único en Rat A β 1-42. Las muestras se agregaron a los pozos de la placa micro ELISA y se combinaron con el anticuerpo específico. Un anticuerpo de detección biotinilado específico para Rat A β 1-42 y Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) conjugado se añadieron sucesivamente a la microplaca y se incubaron. Se añadió solución de sustrato y aquellos pozos que contienen Rat A β 1-42, anticuerpo de detección biotinilado y el conjugado de avidina-HRP aparecieron de color azul. La reacción enzima-sustrato se terminó con la adición de la solución de paro. La densidad óptica (DO) se midió espectrofotométricamente a una longitud de onda de 450 nanómetros \pm 2 nanómetros. El valor de OD es proporcional a la concentración de Rat A β 1-42.

ELISA para enzima degradadora de insulina (EDI).

Se colocó 100 μ L de la solución fijadora en cada uno de los pozos de la placa de ELISA, posteriormente se agregó 5 μ L de muestra en los pozos dejándola incubar por 1 hora. Terminado el tiempo de incubación se retiró el líquido residual y se bloqueó la reacción con 300 μ L de BSA 1X durante 15 minutos. Se agregó 100 μ L de la solución fijadora y 100 μ L del anticuerpo primario (Anti-Insulin Degrading Enzyme: Millipore (AB9210)) utilizando una dilución 1/500 y se dejó incubar durante 1 hora.

Posterior a la incubación se lavó la placa y se añadió 100 μ L del anticuerpo secundario (anti-rabbit IgG: dilución 1/5000) y se dejó incubar por 1 hora. Una vez terminado el tiempo de incubación se lavó la placa. Se añadió 100 μ L del sustrato de la peroxidasa (ABTS) dejando incubar 1 hora hasta la formación de un color azul-verde. Una vez que la reacción se llevó a cabo y se observó la presencia de color azul-verde, se agregó 100 μ L de la solución de paro para peroxidasa con la finalidad de detener la reacción y por lo tanto la formación de color. Las muestras fueron leídas a 450nm.



8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con ayuda del programa Graphpad Prism versión 7.0. Los resultados se expresaron como la media \pm el error estándar de la media (SEM) para todos los experimentos. El análisis estadístico de los datos de zoometría, parámetros bioquímicos en suero y los índices HOMA se analizaron mediante una prueba de rangos con Wilcoxon y el nivel de significancia se estableció en $p \leq 0.05$. Mientras tanto, los niveles de A β 1-42, insulina, enzima degradadora de insulina, el índice de viabilidad y el índice de inmunorreactividad se analizaron mediante una prueba ANOVA de una o dos vías según el caso y seguido por la prueba de Tukey, donde $p \leq 0.05$ fue considerado significativo.



9. RESULTADOS

El MetS es una entidad clínica caracterizada por anormalidades clínicas y bioquímicas asociadas a alteraciones metabólicas, como obesidad abdominal, resistencia a la insulina y dislipidemia aterogénica (Gluvic et al., 2016a; Samson & Garber, 2014). Su origen es multifactorial, sin embargo, la ingesta crónica de dietas hiperglúcidas o de baja calidad se ha identificado como un factor etiológico importante para su desarrollo (Angelico et al., 2023; Babio et al., 2012; Harrison et al., 2020; Julibert et al., 2019; Lutsey et al., 2008; Paydar & Johnson, 2020; Willems et al., 2021).

En los últimos años, se ha propuesto una asociación entre las ECDiD tales como el MetS, con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Doust et al., 2022; Fuentes et al., 2023; Kullmann et al., 2016; R. Lu et al., 2021; Michailidis et al., 2022; Nguyen et al., 2020). La EA es la forma más común de demencia y representa un trastorno neurodegenerativo asociado con una disminución progresiva de las funciones cognitivas y cambios en la personalidad que afectan la calidad de vida de quien padece la enfermedad (Hampel et al., 2021; Lane et al., 2018).

Si bien, los mecanismos patogénicos que relacionan ambas entidades clínicas aún no han sido descritos detalladamente, se propone que algunos de los factores asociados son un incremento en el estrés oxidativo, una respuesta inflamatoria exacerbada, resistencia a la insulina cerebral, alteraciones del metabolismo del colesterol, deterioro en vías moleculares de hidratos de carbono y lípidos, entre otros (Akhtar & Sah, 2020a; Cai et al., 2022; Dewanjee et al., 2022; Engel et al., 2006; Imahori & Uchida, 1997a; Khan et al., 2020; Y. Liu et al., 2008; Michailidis et al., 2022; Seaman, 2002; Špolcová et al., 2014; Tian et al., 2023a; Twarowski & Herbet, 2023).



Adicionalmente se sugiere que, como consecuencia a las alteraciones metabólicas, existe un deterioro en la estructura y función de neuronas localizadas en el sistema reptiliano y límbico (principalmente hipocampo), una disminución en la arborización dendrítica, un deterioro en el aprendizaje y memoria y un incremento en el estado de estrés y ansiedad (Al-Onaizi et al., 2024; Cen et al., 2024; McNay & Pearson-Leary, 2020; Špolcová et al., 2014).

Desde 1998, se han propuesto diversas definiciones clínicas para el MetS, dentro de las cuales las más aceptadas son del grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina (EGIR) y el panel estadounidense para el tratamiento de adultos del programa nacional de educación sobre el colesterol (ATPIII) (Ascaso et al., 2006).

Los criterios diagnósticos para MetS en el humano comprenden hipertensión arterial, dislipidemias, perímetro abdominal elevado, hiperglucemia, hiperalbuminemia y/o resistencia a la insulina (Zimmet et al., 2005). Diversos grupos de expertos han considerado a la obesidad central (evaluada a través del perímetro abdominal), como un criterio principal para el diagnóstico de MetS debido a su alta correlación con resistencia a la insulina (Pouliot et al., 1994).

Adicionalmente, Verhaar et al. 2020, reportaron una relación estrecha entre la composición corporal de pacientes con EA y la gravedad de la enfermedad. A través del proyecto NUDAD, evaluaron la asociación entre el estado nutricional, el funcionamiento cognitivo y factores de riesgo cardiovascular a 412 pacientes. Los resultados mostraron que el IMC, la masa grasa y el índice de masa libre de grasa más bajos se asociaron con puntuaciones más altas de atrofia temporal medial. Así mismo, un IMC, una masa grasa y una circunferencia de cintura más bajos se asociaron con un mayor número de microhemorragias (Verhaar et al., 2020).



Por tal motivo, debido a la estrecha relación reportada entre MetS y EA con la composición corporal y la gravedad de la enfermedad, decidimos realizar el análisis zoométrico de las ratas posterior a la inducción del MetS y la inyección de A β 1-42.

9.1 ANÁLISIS ZOOMÉTRICO.

Los resultados de la composición corporal ([Figura 11 y Tabla 2](#)) mostraron que el grupo HCD no presentó diferencias significativas en el peso corporal y el IMC respecto al grupo control, sin embargo, se observó un aumento significativo del porcentaje de grasa corporal total (\uparrow 12%, $p=0.01$) y el perímetro abdominal (\uparrow 9%, $p=0.02$) acompañado de una disminución significativa de la masa libre de grasa (\downarrow 7.2%, $p=0.03$).

Por otra parte, los animales del grupo A β 1-42 a pesar de presentar una disminución del peso corporal respecto al grupo control, la diferencia no fue significativa, así mismo, no se observaron diferencias en la composición corporal.

Al analizar la composición corporal del grupo HCD+A β 1-42 respecto al grupo control, se observó que los parámetros básicos zoométricos no presentaron diferencias significativas, sin embargo, hubo un incremento del porcentaje de grasa corporal total (\uparrow 8%, $p=0.05$) acompañado de una disminución de la masa libre de grasa (\downarrow 10.4%, $p=0.01$).

Finalmente, se observó que el grupo HCD presenta un incremento significativo del peso corporal (\uparrow 22.5%, $p=0.01$), perímetro abdominal (\uparrow 12.3%, $p=0.001$) y grasa corporal total (\uparrow 12%, $p=0.01$) respecto al grupo A β 1-42, adicionalmente se identificó una disminución significativa de la masa libre de grasa (\downarrow 7.1%, $p=0.03$).

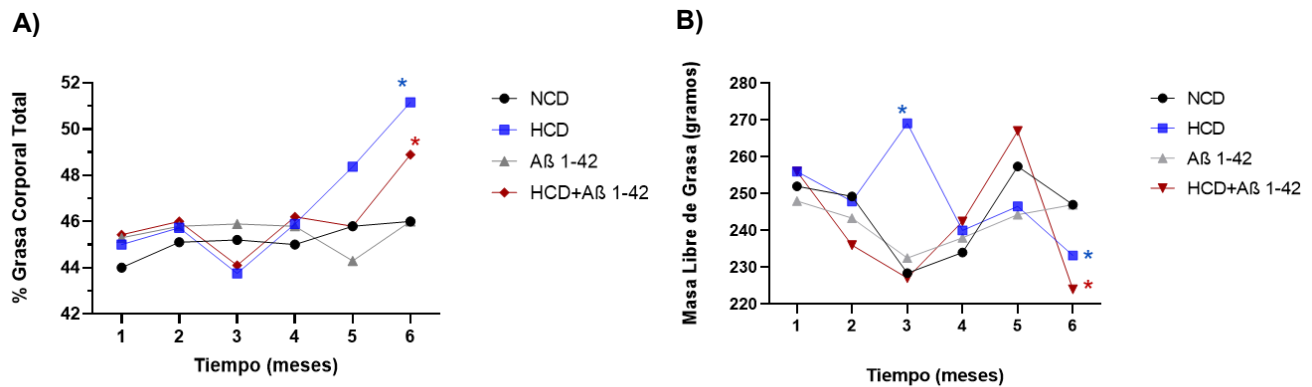


Figura 11. Composición corporal. A) Porcentaje de grasa corporal total B) Masa libre de grasa. Los datos presentados son la media de los valores \pm el EEM. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa a $P < 0.05$ respecto al grupo NCD y Δ respecto al grupo HCD.

9.2 ANÁLISIS BIOQUÍMICO.

Es bien conocido que la presencia de resistencia a la insulina (marcador clásico del MetS) conduce a una incapacidad celular para cumplir con las demandas energéticas, lo que favorece el desvío en rutas metabólicas tisulares (Armani et al., 2017; Gluvic et al., 2016a; S. Guo, 2014).

La fisiopatología relacionada se basa en que, al perpetuarse la hipertrofia del tejido adiposo con su consecuente deterioro en el comportamiento metabólico, favorece un incremento del flujo de ácidos grasos libres, que en conjunto con la presencia de factores proinflamatorios conducen al desarrollo de resistencia a la insulina sistémica (Armani et al., 2017; Izquierdo et al., 2019; Saltiel & Olefsky, 2017).

A su vez, esto favorece una alteración en las vías moleculares asociadas con el metabolismo y aclaramiento de lípidos, lo que instiga el desarrollo de dislipidemias y por tanto un mayor riesgo cardiovascular (Gilani et al., 2024; Longo et al., 2019; Unamuno et al., 2018).



Además, evidencia reciente ha mostrado que la EA se caracteriza por una desregulación de la respuesta inflamatoria ante el daño celular inducido por depósitos amiloideos y NFT's (Hampel et al., 2021; Lane et al., 2018). Diversos autores proponen que la comunicación inmunológica central y periférica representa uno de los factores principalmente asociados con el comportamiento metabólico periférico del paciente con EA (Bettcher et al., 2021).

En conjunto, se ha reportado un vínculo estrecho entre el desequilibrio oxidativo en el sistema nervioso central ocasionado por la neurodegeneración propia de la EA con una disrupción de procesos metabólicos, tales como una glucólisis disfuncional, alteración en la regulación de calcio y en el metabolismo de lípidos, deterioro en el metabolismo mitocondrial y desregulación de la vía mTOR (Rummel & Butterfield, 2022).

Como consecuencia los pacientes con EA presentan un alto riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, dislipidemia e inflamación crónica de bajo grado. Por este motivo, decidimos realizar el análisis bioquímico de las ratas posterior a la inducción del MetS y la inyección de A β 1-42 ([Tabla 2 y Figura 12](#)).

Nuestros resultados del perfil lipídico mostraron que los animales expuestos a dieta HCD presentaron un incremento significativo respecto al grupo control, de las concentraciones séricas de triglicéridos (**↑48%, p=0.02**), VLDL-C (**↑48%, p=0.01**) y LDL-C (**↑81%, p=0.005**), acompañados de una disminución de HDL-C (**↓52%, p=0.02**). Adicionalmente, los animales mostraron un aumento significativo de las concentraciones de glucosa (**↑63%, p=0.000**) e insulina (**↑96%, p=0.000**) en ayuno, así como del índice HOMA-IR (**↑222%, p=0.000**) acompañado de una disminución del índice HOMA-S (**↓31%, p=0.000**).



Tabla 2: Parámetros zoométricos y bioquímicos para definir el MetS

Parámetro	NCD	HCD	Aβ 1-42	HCD + Aβ 1-42
Peso (g)	426 ± 22.3	490 ± 18.9	400.4 ± 19.1 ^Δ	450.6 ± 24.7
Talla (cm)	15.38 ± 0.41	15.85 ± 0.41	14.97 ± 0.33	15.43 ± 0.39
IMC (Kg/m2)	18.93 ± 0.31	19.67 ± 0.43	18.01 ± 0.38	19.01 ± 0.36
PA (cm)	15.6 ± 0.30	17.09 ± 0.44*	15.21 ± 0.24 ^Δ	15.70 ± 0.33 ^Δ
GCT (%)	45.18 ± 0.28	46.65 ± 1.09*	45.52 ± 0.26	46.07 ± 0.64*
MLG (g)	244.7 ± 4.54	248.8 ± 5.13*	242.2 ± 2.40	242.1 ± 6.8*
Perfil lipídico (mg/dL)				
Triglicéridos	73.93 ± 2.17	109.6 ± 3.34	73.4 ± 3.02	115 ± 22.8
AGL	2.36 ± 0.08	5.26 ± 0.16	5.86 ± 0.18	11.87 ± 2.61
Colesterol total	108.9 ± 3.11	103.1 ± 3.16	77.93 ± 4.56* ^Δ	85 ± 2.51* ^Δ
VLDL-C	14.8 ± 0.50	21.97 ± 0.66*	16.30 ± 0.68 ^Δ	19.33 ± 1.95
LDL-C	25.87 ± 4.60	47.03 ± 1.43*	27.43 ± 1.14 ^Δ	27.70 ± 3.16 ^Δ
HDL-C	65.3 ± 6.47	34.07 ± 1.02*	34.17 ± 4.45*	37.87 ± 6.02*
Perfil de Carbohidratos				
Glucosa en ayuno (mg/dL)	94 ± 2 08	153.3 ± 9.38*	86.67 ± 6.69 ^Δ	129 ± 3.21* ^Δ
Insulina en ayuno (μU/ml)	9.43 ± 0.48	18.57 ± 0.52*	12.22 ± 0.60 ^Δ	18.10 ± 0.76*
HOMA-IR	0.36 ± 0.02	1.16 ± 0.04*	0.43 ± 0.04 ^Δ	0.95 ± 0.04* ^Δ
HOMA-S%	275.8 ± 15.86	85.8 ± 3.21*	234 ± 23.3 ^Δ	104.6 ± 5.17*
HOMA-B%	32.6 ± 1.84	40.5 ± 4.08	47.7 ± 4.0*	47.08 ± 2.57*
<p>Los datos presentados representan la media de los valores medidos ± EEM. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba ANOVA de dos vías post hoc Tukey. (*) Indica diferencia significativa a P<0.05 respecto al grupo NCD y (^Δ) respecto al grupo HCD.</p>				



Por otra parte, los animales del grupo A β 1-42 interesantemente mostraron una disminución significativa de la concentración sérica de colesterol total (\downarrow 71%, $p=0.003$) y de HDL-C (\downarrow 52%, $p=0.02$). Además, se observó un aumento en el índice HOMA-B (\uparrow 46%, $p=0.01$).

Al analizar el comportamiento cuando ambas condiciones clínicas se encuentran presentes (grupo HCD+A β 1-42), se observó un incremento respecto al grupo NCD en las concentraciones de triglicéridos (\uparrow 55%, $p=0.01$), glucosa (\uparrow 37%, $p=0.004$), insulina (\uparrow 91%, $p=0.0001$), índice HOMA-IR (\uparrow 163%, $p=0.0001$) y HOMA-B (\uparrow 48%, $p=0.01$), acompañado de una disminución de colesterol total (\downarrow 78%, $p=0.01$), HDL-C (\downarrow 58%, $p=0.04$) y índice HOMA-S (\downarrow 37%, $p=0.0001$).

Finalmente se observó que los animales con MetS presentaron un aumento significativo respecto al grupo A β 1-42 de las concentraciones de colesterol total, VLDL-C, LDL-C, glucosa, insulina y HOMA-IR (\uparrow 32%, $p=0.01$; \uparrow 34%, $p=0.04$; \uparrow 71%, $p=0.0001$; \uparrow 76%, $p=0.001$; \uparrow 51%, $p=0.01$; \uparrow 169%, $p<0.0001$ respectivamente).

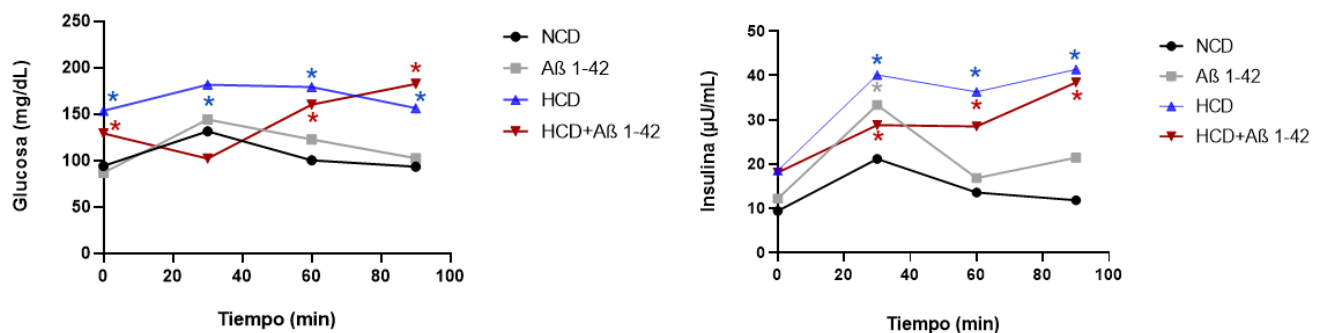


Figura 12. Curvas de tolerancia a la glucosa y su respuesta de insulina. A) Concentración de glucosa plasmática de 0-90 minutos en respuesta a una TOG de 1.75 g/kg. B) Concentración de insulina plasmática de 0-90 minutos en respuesta a una TOG de 1.75 g/kg. Los datos presentados son la media de los valores \pm el EEM. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $P (<0.05)$.



9.3 IDENTIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE INSULINA CEREBRAL.

Como previamente se comentó, uno de los mecanismos asociados con la patogénesis de la EA es la resistencia a la insulina. Diversos autores han relacionado las concentraciones elevadas de insulina con un incremento en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como lo es la EA (Akhtar & Sah, 2020a; Cole & Frautschy, 2007; Craft, 2005; Craft et al., 2003; De Felice et al., 2014; Dewanjee et al., 2022; Doust et al., 2022; A. B. Kim & Arvanitakis, 2023b; Kullmann et al., 2016; R. Lu et al., 2021; Sędzikowska & Szablewski, 2021). Por este motivo, decidimos identificar cómo se encontraban las concentraciones de insulina a nivel hipocampal en los tres grupos de estudio por medio de la cuantificación por la técnica ELISA.

Los resultados mostraron ([Figura 13](#)) un aumento significativo en la concentración de insulina hipocampal en los tres grupos experimentales respecto al grupo control: HCD (**↑248%, p=<0.0001**), A β 1-42 (**↑95%, p=<0.0001**) y HCD+A β 1-42 (**↑309%, p=<0.0001**). Por otra parte, al comparar al grupo HCD respecto al A β 1-42, se observó un incremento significativo de la concentración en el modelo MetS (**↑78%, p=<0.0001**). Finalmente, al comparar el grupo HCD+A β 1-42, se observó un incremento significativo respecto al grupo HCD (**↑17%, p=0.001**) y el grupo A β 1-42 (**↑110%, p=<0.0001**).

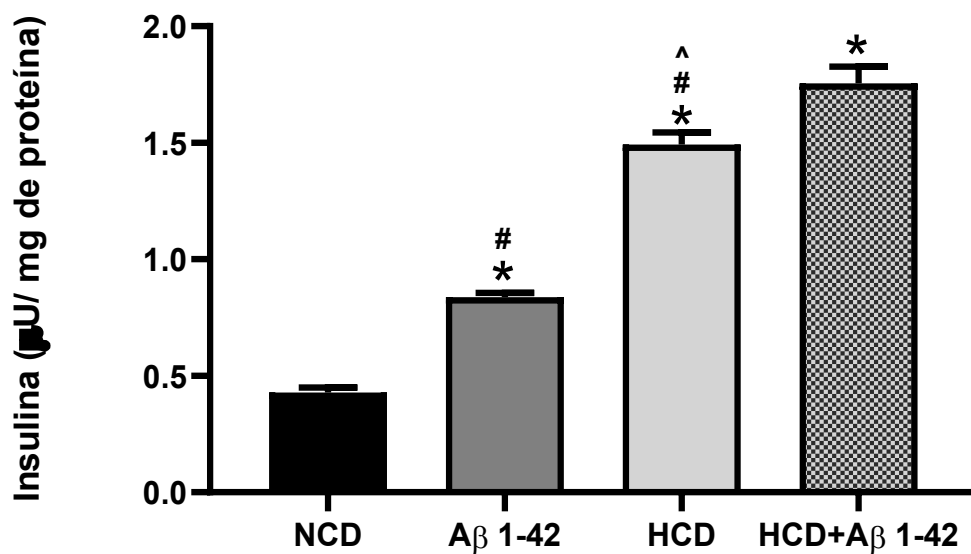


Figura 13. Cuantificación de Insulina en hipocampo. Se muestran las concentraciones de insulina en hipocampo. Los datos presentados son la media de los valores \pm el EEM. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba ANOVA de dos vías post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $P (<0.05)$ respecto al grupo NCD, (#) respecto al grupo HCD y (^) respecto al grupo A β 1-42.



9.4 ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE INSULINA EN HIPOCAMPO.

Como se mencionó previamente, en condiciones fisiológicas la insulina circundante alcanza su tejido blanco mediante la interacción con su receptor, lo que favorece un cambio conformacional y la autofosforilación de residuos de tirosina que actúan como sitios de acoplamiento para efectores del receptor, de esta manera la transmisión de la señalización molecular intracitosólica hacia el núcleo favoreciendo así las funciones metabólicas y promotoras de crecimiento de la insulina (Bastarrachea, 2005; Font de Mora Saínez & Burks, 2001; Heras SD, 2009; Reyes Olivares A. & Plancarte Arellano A., 2008; Sánchez-Zúñiga et al., 2020).

En condiciones patológicas, como Obesidad o MetS se han identificado alteraciones en la expresión, síntesis y activación del receptor de la insulina en órganos sensibles a insulina (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo) y se ha propuesto que dicho comportamiento se puede replicar a nivel cerebral (S. Guo, 2014; A. B. Kim & Arvanitakis, 2023b; McNay & Pearson-Leary, 2020; Sędzikowska & Szablewski, 2021).

En estudios realizados previamente por nuestro equipo de investigación, identificamos que ratas expuestas por 3 meses a dietas hiperglúcidas, hiperlipídicas y mixtas, presentaron un aumento de la inmunorreactividad del receptor de la insulina en núcleos cerebrales como hipotálamo, hipocampo y corteza frontal y temporal (Fuentes et al., 2023).

Por este motivo, con el objetivo de identificar la actividad del receptor de la insulina decidimos analizar la colocalización de la hormona con su receptor y posteriormente identificamos la activación del receptor mediante el análisis de inmunorreactividad del receptor fosforilado en tirosina.



Los resultados del análisis cualitativo ([Figura 14 A](#)) mostraron un incremento de las células inmunorreactivas en las tres regiones hipocampales (CA1, CA3 y GD) del grupo con MetS respecto al grupo control, sin embargo, al analizar al grupo HCD+A β 1-42 se observó una disminución de la inmunoreactividad en las tres regiones hipocampales respecto al grupo control.

Al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunoreactividad de receptor de insulina total, se observó que el grupo HCD presentó un incremento significativo del índice en las tres regiones cerebrales al ser comparado con el grupo control (CA1 \uparrow **200%**), (CA3 \uparrow **176%**) y (GD \uparrow **171%**). Mientras que el grupo HCD+A β 1-42 mostró una disminución significativa del índice en las regiones CA1 (- **32.4%**) y GD (- **44%**).

El análisis cualitativo de la inmunoreactividad del receptor de insulina fosforilado en tirosina ([Figura 14 B](#)) mostró una disminución de las células inmunorreactivas en las tres regiones hipocampales para los grupos con MetS y HCD+A β 1-42 respecto al grupo control. Al realizar el análisis semicuantitativo, se observó que ambos grupos HCD y HCD+A β 1-42 presentaron una disminución significativa del índice en las tres regiones cerebrales al ser comparado con el grupo control: Grupo HCD (CA1 \downarrow **39.7%**), (CA3 \downarrow **62.8%**) y (GD \downarrow **75.6%**); Grupo HCD+A β 1-42 (CA1 \downarrow **16.4%**), (CA3 \downarrow **20.5%**) y (GD \downarrow **46.3%**).



“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

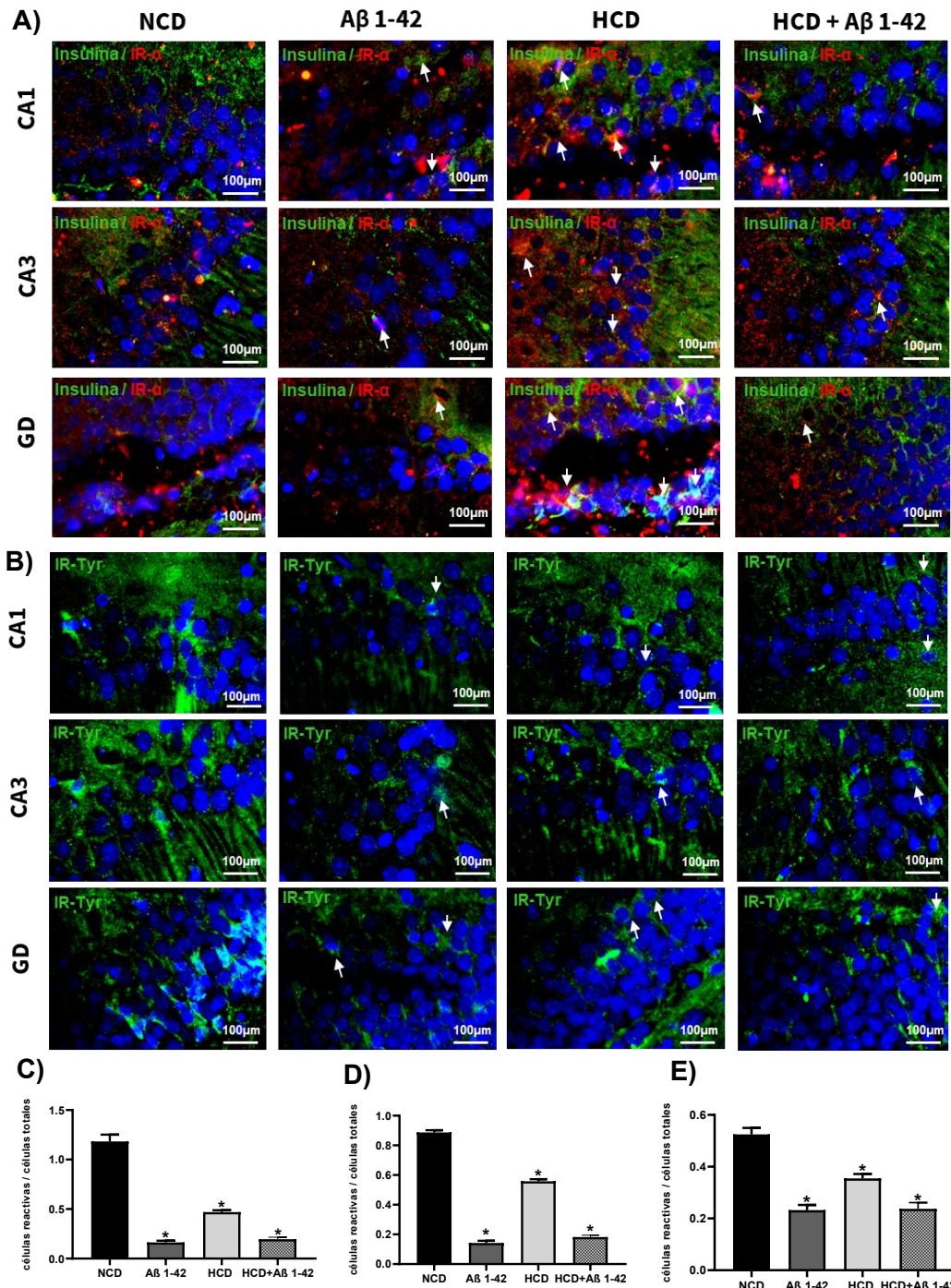


Figura 14. Inmunorreactividad de Insulina, Receptor de insulina total y fosforilado. Fotomicrografías representativas del hipocampo (CA1, CA3, GD) con marca de A) Insulina en verde, Receptor de insulina en rojo y DAPI en azul y B) Receptor de insulina fosforilado en tirosina en rojo y DAPI en azul de Grupo control (NCD), Grupo Aβ 1-42; Dieta hiperglúcida (HCD) y Dieta hiperglúcida + Aβ (HCD+ Aβ 1-42). Índice células inmunorreactivas y células totales de receptor de insulina fosforilado en tirosina en CA1 (C), CA3 (D) y GD (E) respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron por ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $p < 0.05$ respecto al grupo NCD.



En los últimos años diversos autores sugieren que la fosforilación y activación de la proteína GSK3 β es considerado un actor clave en la fisiopatología de la EA, al favorecer la fosforilación de la proteína tau, la producción de péptido β -amiloide y por consecuencia la alteración en neurogénesis y en la función sináptica (Hooper et al., 2008; Lauretti et al., 2020; Sayas & Ávila, 2021).

Estudios han reportado que, en cerebros de pacientes con EA, GSK3 β se encuentra altamente activa, además se ha observado que la desregulación de esta cinasa afecta el metabolismo del péptido β -amiloide y de tau. Por este motivo el siguiente objetivo fue evaluar la inmunorreactividad de GSK3 β total y fosforilada (forma activa de la proteína) a nivel hipocampal y su relación con la hiperfosforilación de tau.

Los resultados del análisis cualitativo de la proteína GSK3 β total ([Figura 15 A](#)), muestran que los animales con síndrome metabólico (grupo HCD) presentan mayor inmunorreactividad en las regiones CA1, CA3 y GD hipocampal comparado con el grupo control, siendo similar a la inmunorreactividad presentada por el grupo A β 1-42, además se observó que cuando ambas condiciones están presentes de manera simultánea la inmunorreactividad total aumenta comparado con las condiciones clínicas presentes de manera aislada.

Al realizar el análisis semicuantitativo ([Figura 15 C, D y E](#)), se observó que los tres grupos experimentales mostraron un aumento significativo del índice de inmunorreactividad en las tres regiones hipocampales, presentando un incremento mayor el grupo con ambas condiciones clínicas asociadas, mientras que el grupo que mostró un menor incremento fue el A β 1-42. Grupo HCD (CA1 \uparrow **385%**), (CA3 \uparrow **441%**) y (GD \uparrow **309%**), Grupo A β 1-42 (CA1 \uparrow **287%**), (CA3 \uparrow **360%**) y (GD \uparrow **161%**) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 \uparrow **583%**), (CA3 \uparrow **572%**) y (GD \uparrow **398%**).



“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

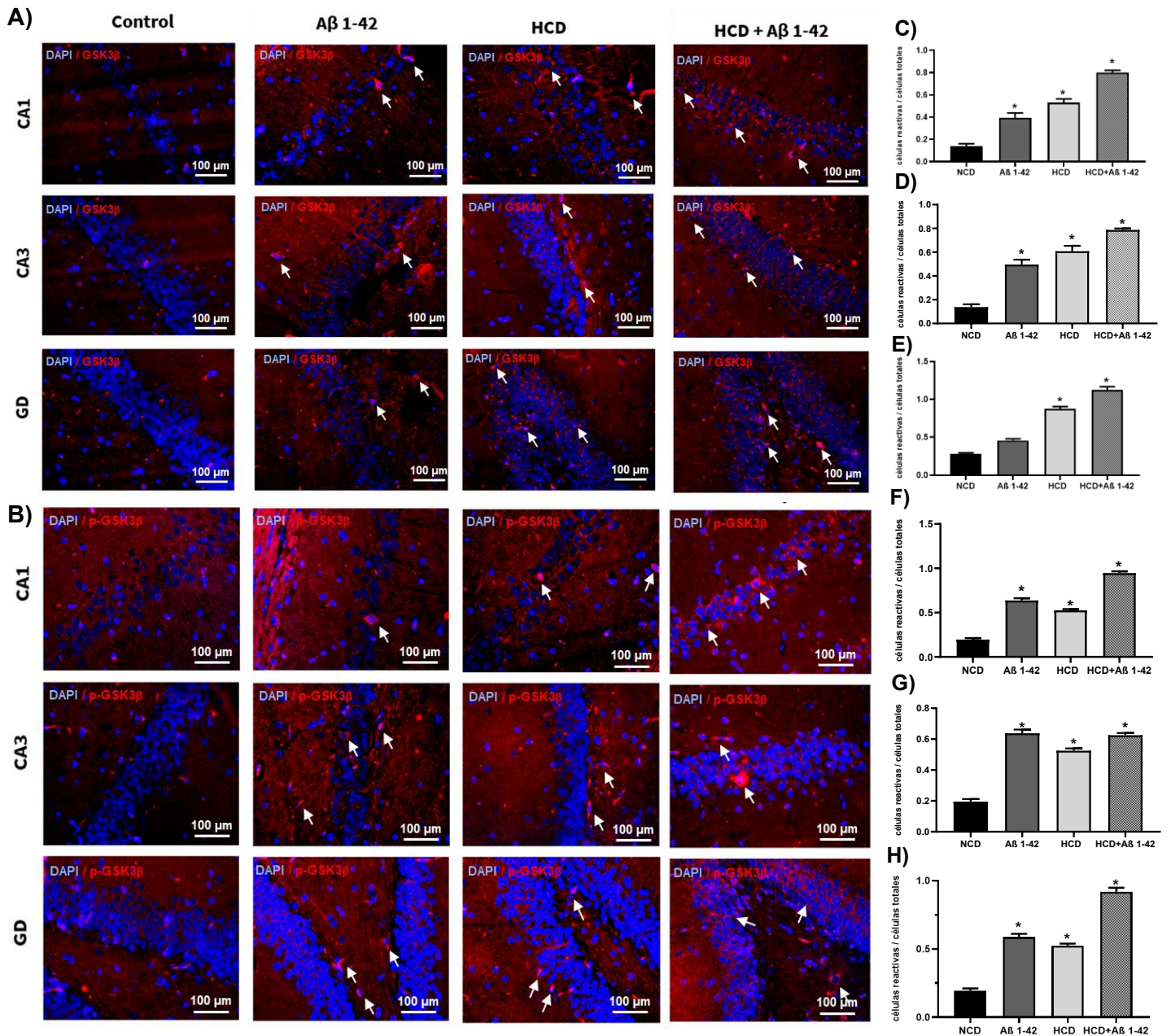


Figura 15. Inmunorreactividad de GSK3β total y GSK3β fosforilada. Fotomicrográficas representativas del hipocampo (CA1, CA3, GD) con marca de A) GSK3β total y B) GSK3β fosforilada tau total en rojo y DAPI en azul de Grupo control (NCD), Grupo Aβ 1-42; Dieta hiperglúcida (HCD) y Dieta hiperglúcida + Aβ (HCD+ Aβ 1-42). Índice células inmunorreactivas y células totales en CA1 (C y F), CA3 (D y G) y GD (E y H) respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron por ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $p < 0.05$ respecto al grupo NCD.



Por otra parte, en el análisis cualitativo de la GSK3 β fosforilada en Tirosina 216 ([Figura 15 B](#)), se identificó mayor inmunorreactividad en el grupo HCD en las tres regiones hipocampales comparado con el grupo control, siendo similar a la inmunorreactividad presentada por el grupo A β 1-42, además se observó que cuando ambas condiciones están presentes de manera simultánea la inmunorreactividad total aumenta comparado con las condiciones clínicas de manera aislada.

Al realizar el análisis semicuantitativo ([Figura 15 F, G y H](#)), se observó que los tres grupos experimentales mostraron un aumento significativo del índice de inmunorreactividad en las tres regiones hipocampales, presentando un incremento mayor el grupo con ambas condiciones clínicas asociadas, mientras que el grupo que mostró un menor incremento fue el A β 1-42.



9.5 ANÁLISIS DE LA INMUNORREACTIVIDAD DE TAU.

Como se comentó previamente, se ha sugerido que la hiperactividad de GSK3 β es considerado como un factor clave en la fisiopatología de la EA, al favorecer la fosforilación de la proteína tau y la producción de péptido β -amiloide, los cuales son mecanismos clave para el desarrollo de hallmarks clásicos de la EA (N. Chauhan et al., 2022; Lauretti et al., 2020; Sayas & Ávila, 2021; Toral-Rios et al., 2020). Además, estudios inmunocitoquímicos como el de Pajak et al. han mostrado una colocalización de GSK3 β fosforilada en tirosina 216 con la presencia de depósitos amiloideos y marañas neurofibrilares.

La hiperfosforilación de la proteína tau representa otro “hallmark” clásico de la EA. Adicionalmente, se ha propuesto que la resistencia a la insulina afecta la fosforilación y el truncamiento de tau (B. Kim et al., 2009) . Así mismo, evidencia reciente ha mostrado que la agregación de A β es capaz de exacerbar la patología mediada por tau al promover la fosforilación y agregación. En adición, se conoce la existencia de sitios críticos de fosforilación de tau que han sido relacionados con la patogénesis de la EA, dentro de los cuales se encuentran S202, S262, T205, S235 y S404 mediados por Cdk5 y S199, T231, S413 y S296 mediados por GSK3 β (Iijima et al., 2010; Song et al., 2022) .

Por este motivo, surgió el interés en nuestro equipo de analizar el comportamiento de la proteína tau total, así como la tau fosforilada en Ser404, Ser396 y Ser262 mediante el análisis por inmunofluorescencia. En un primer momento se analizó cualitativamente la inmunorreactividad total de cada marca y posteriormente se calculó el índice de inmunorreactividad (células reactivas / células totales).

El análisis cualitativo de la proteína tau total ([Figura 16 A](#)), muestra un aumento en la inmunorreactividad de los tres grupos experimentales respecto al grupo control.

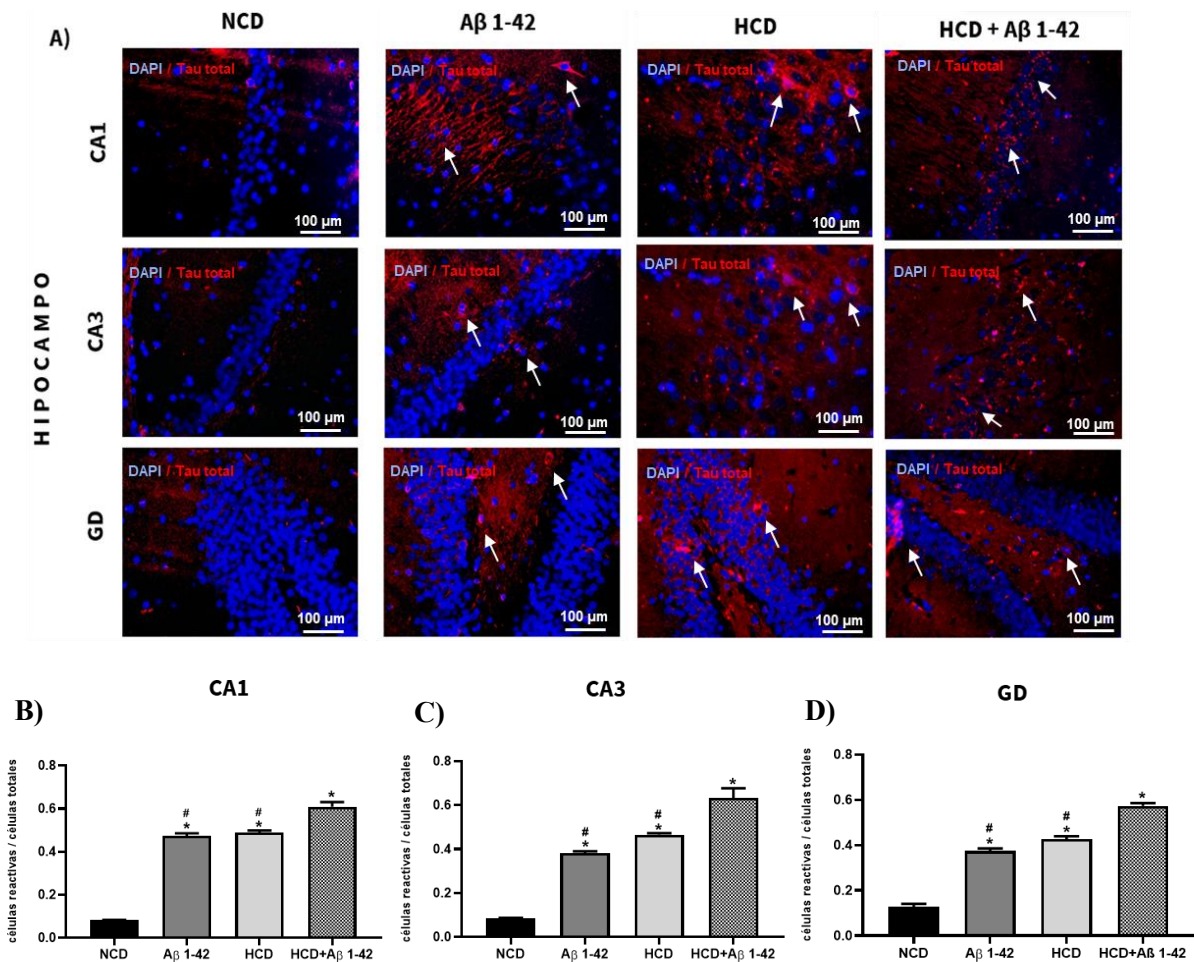


Figura 16. Inmunorreactividad de tau total. A) Fotomicrografías representativas del hipocampo (CA1, CA3, GD) con marca de tau total en rojo y DAPI en azul de Grupo control (NCD), Grupo Aβ 1-42; Dieta hiperglúcida (HCD) y Dieta hiperglúcida + AB (HCD+ Aβ 1-42). Las flechas blancas indican la inmunorreactividad a tau total. B), C) y D) Índice células inmunorreactivas y células totales en CA1, Ca3 y GD respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron por ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $p < 0.05$ respecto al grupo NCD.

De manera interesante se observa que el grupo HCD muestra un comportamiento similar al grupo Aβ 1-42. Además, se observó un aumento de la inmunorreactividad notablemente mayor en el grupo HCD+Aβ 1-42; dicho comportamiento fue identificado en las tres regiones hipocampales analizadas.



Al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de tau total (**Figura 16 B, C y D**) se observó que los tres grupos experimentales Grupo HCD (CA1 **↑502%**), (CA3 **↑447%**) y (GD**↑236%**), Grupo A β 1-42 (CA1 **↑483%**), (CA3 **↑349%**) y (GD**↑196%**) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 **↑653%**), (CA3 **↑644%**) y (GD**↑352%**), presentaron un incremento significativo del índice en las tres regiones cerebrales al ser comparado con el grupo control.

Interesantemente al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las regiones hipocampales. Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD (CA1 **+0.121**, CA3 **+0.168** y GD **0.146**; **p=<0.001**) y al A β 1-42 (CA1 **+0.136**, CA3 **+0.251** y GD **+0.200**; **p=<0.001**) se observaron incrementos significativos en las tres regiones hipocampales respecto ambos grupos.

Posteriormente, al realizar el análisis cualitativo de la proteína Tau-p Ser404 (Figura 17 A), los resultados mostraron un comportamiento similar al de la proteína tau total, con un aumento en la inmunorreactividad de los tres grupos experimentales respecto al grupo NCD. Así mismo, se observó que el grupo HCD+A β 1-42 mostró una mayor inmunorreactividad en las regiones CA1 y CA3. Finalmente se observa que en la región de GD la inmunorreactividad de todos los grupos es menor en comparación con las otras dos regiones hipocampales analizadas.

Sin embargo, en el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de Tau-p-Ser404 (**Figura 17 D, E y F**), se observó que los tres grupos experimentales mostraron un incremento significativo del índice de inmunorreactividad en las tres regiones hipocampales comparado con el grupo NCD. Grupo HCD (CA1 **↑358%**), (CA3 **↑264%**) y (GD**↑240%**), Grupo A β 1-42 (CA1 **↑564%**), (CA3 **↑360%**) y (GD**↑442%**) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 **↑735%**), (CA3 **↑575%**) y (GD**↑483%**).



“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

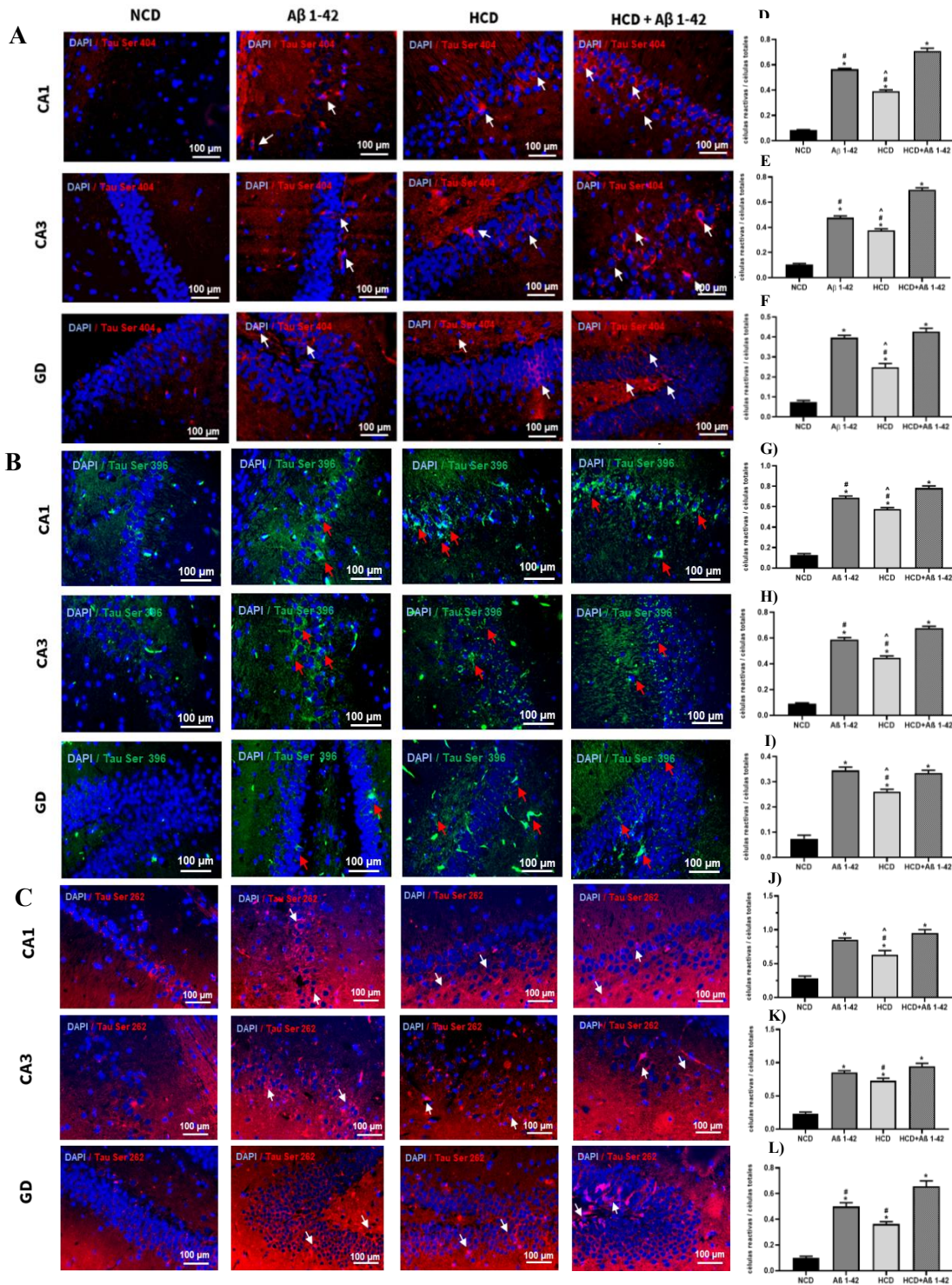


Figura 17. Inmunorreactividad de tau fosforilada. Fotomicrografías representativas del hipocampo con marca de A) p-Tau Ser 404, B) p-Tau Ser 396 y C) p-Tau Ser 262 en rojo y DAPI en azul de Grupo control (NCD), Grupo Aβ 1-42; Dieta hiperglúcida (HCD) y Dieta hiperglúcida + AB (HCD+ Aβ 1-42). Índice células inmunorreactivas y células totales en CA1 (D, G y J), CA3 (E, H, K) y GD (F, I, L) respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron por ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $p < 0.05$ respecto al grupo NCD.



Interesantemente al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, se encontró un aumento significativo del índice de inmunorreactividad en las tres regiones analizadas en el modelo de EA (CA1 **+0.174**, CA3 **+0.101** y GD **+0.148**; **p=<0.001**). Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD se observó un incremento en las tres regiones hipocampales (CA1 **+0.319**, CA3 **+0.323** y GD **0.178**; **p=<0.002**) y al A β 1-42 únicamente se observaron diferencias en CA1 y CA3 (CA1 **+0.145**, CA3 **+0.221**).

Posteriormente, al realizar el análisis cualitativo de la proteína Tau-p Ser 396 (Figura 17 B), los resultados muestran un aumento en la inmunorreactividad de los tres grupos experimentales respecto al grupo control, siendo mayormente evidente en las regiones CA1 y CA3. De manera interesante se observa que el grupo HCD muestra un comportamiento similar al grupo A β 1-42 y HCD+A β 1-42.

Sin embargo, al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de la Tau-p Ser 396 ([Figura 17 G, H I](#)), se observó que los tres grupos experimentales mostraron un incremento significativo del índice en las tres regiones hipocampales comparado con el grupo NCD: Grupo HCD (CA1 **↑350%**), (CA3 **↑390%**) y (GD**↑356%**), Grupo A β 1-42 (CA1 **↑437%**), (CA3 **↑546%**) y (GD**↑372%**) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 **↑511%**), (CA3 **↑642%**) y (GD**↑358%**).

Al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, se encontró un aumento significativo del índice de inmunorreactividad en las tres regiones analizadas en el modelo de EA (CA1 **+0.111**, CA3 **+0.141** y GD **+0.085**; **p=<0.01**). Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD se observó un incremento en las tres regiones hipocampales (CA1 **+0.206**, CA3 **+0.230** y GD **+0.075**; **p=<0.02**) y al A β 1-42 únicamente se observaron diferencias en CA1 y CA3 (CA1 **+0.095**, CA3 **+0.23**, **p=<0.03**).



Así mismo, se realizó el análisis cualitativo de la inmunorreactividad de Tau-p Ser 262 (**Figura 17 C**), los resultados muestran un aumento notable del número de células inmunorreactivas de los tres grupos experimentales, en las tres regiones hipocampales. Al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de Tau-p Ser 262 (**Figura 17 J, K y L**), se encontró que similar a los otros dos residuos aminoacídicos, los tres grupos experimentales mostraron un incremento significativo del índice en las tres regiones hipocampales comparado con el grupo NCD: Grupo HCD (CA1 **↑123%**), (CA3 **↑211%**) y (GD**↑263%**), Grupo A β 1-42 (CA1 **↑200%**), (CA3 **↑264%**) y (GD**↑400%**) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 **↑235%**), (CA3 **↑304%**) y (GD**↑550%**).

Interesantemente, al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, se encontró un aumento significativo del índice de inmunorreactividad únicamente en la región CA del modelo de EA (CA1 **+0.216; p=0.030**). Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD se observó un incremento en las tres regiones hipocampales (CA1 **+0.316**, CA3 **+0.216** y GD **+0.293; p=<0.03**) y al A β 1-42 únicamente se observaron diferencias en GD (GD **+0.293, p=0.00**).



9.6 ANÁLISIS DE LA INMUNORREACTIVIDAD DE APP Y CUANTIFICACIÓN DE PÉPTIDO BETA AMILOIDE A β 1-42.

Como previamente se ha mencionado, el A β resulta de la escisión proteolítica sucesiva de la APP, mediante la acción de las enzimas secretasas (Wahl et al., 2017). Así mismo, resulta fundamental la fosforilación de APP para asegurar el procesamiento proteolítico y la secreción de la proteína (Tirado et al., 2022). La fosforilación de APP en Thr 668 resulta un componente clave para su metabolismo (Ando et al., 1999; Caporaso et al., 1992; Iijima et al., 2010). Por este motivo, en el presente estudio surgió el interés de evaluar el estado de la APP total y la APP-p en Thr 668 mediante el análisis por inmunofluorescencia. En un primer momento se analizó cualitativamente la inmunorreactividad total a ambas marcas y posteriormente se calculó el índice de inmunorreactividad.

Los resultados cualitativos del análisis de APP total ([Figura 18 A](#)) muestran que el grupo HCD presentó un aumento evidente de la inmunorreactividad en GD respecto al grupo control. Por otra parte, en el grupo A β 1-42 se observó un alto incremento de la inmunorreactividad en las tres regiones cerebrales comparado con el grupo NCD. Finalmente, se observó que el grupo HCD+A β 1-42 fue el que presentó un mayor aumento de la inmunorreactividad total en las tres regiones cerebrales.

En adición, al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de APP total ([Figura 18 B, C y D](#)) se observó que los tres grupos experimentales presentaron un incremento significativo del índice en las tres regiones cerebrales al ser comparado con el grupo control: Grupo HCD (CA1 \uparrow 82%), (CA3 \uparrow 204%) y (GD \uparrow 307%), Grupo A β 1-42 (CA1 \uparrow 478%), (CA3 \uparrow 643%) y (GD \uparrow 639%) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 \uparrow 721%), (CA3 \uparrow 817%) y (GD \uparrow 662%).

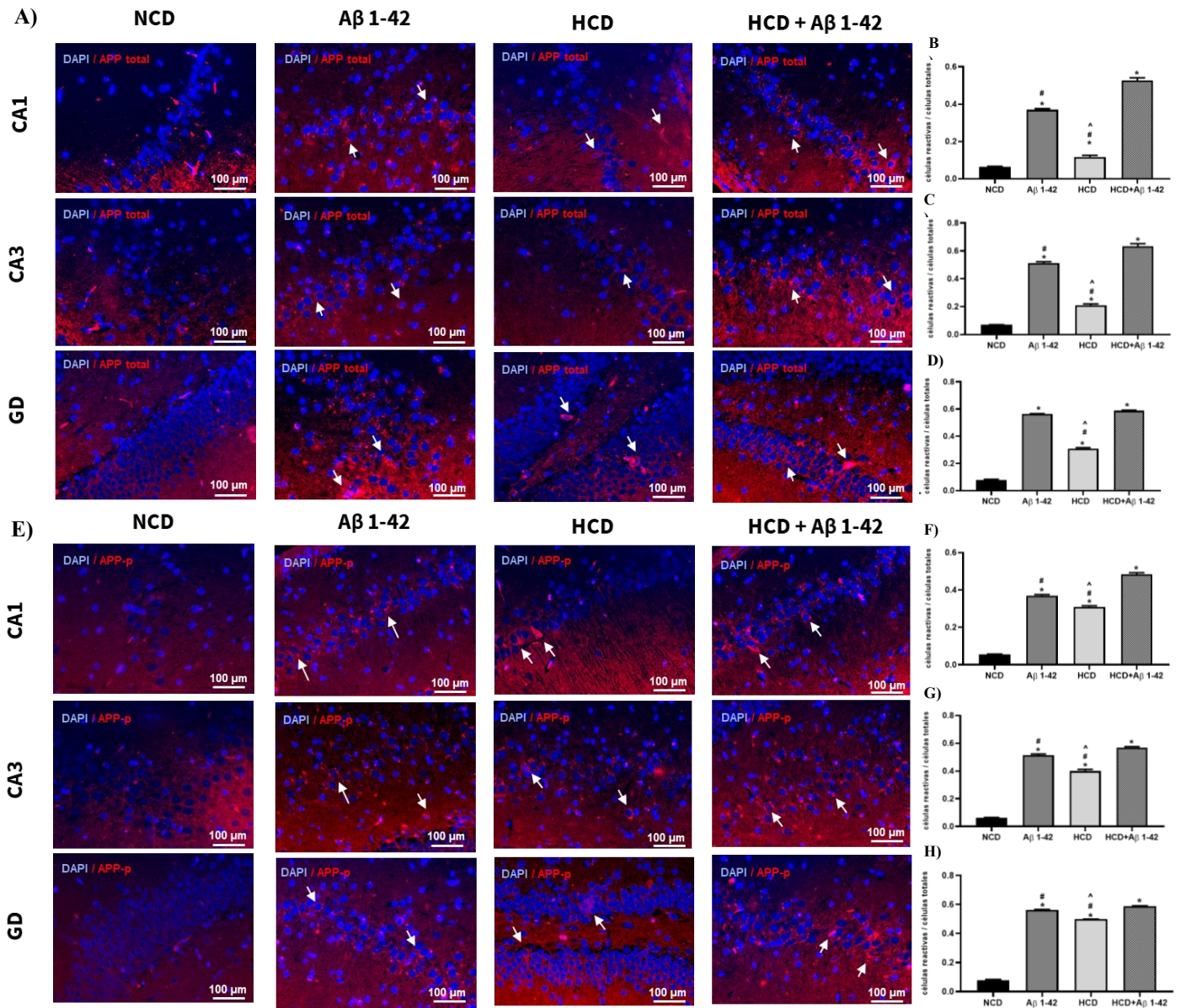


Figura 18. Inmunorreactividad de APP y APP fosforilado. Fotomicrografías representativas del hipocampo con marca de A) APP total, B) APP fosforilado en Thr 668 en rojo y DAPI en azul de Grupo control (NCD), Grupo Aβ 1-42; Dieta hiperglúcida (HCD) y Dieta hiperglúcida + AB (HCD+Aβ 1-42). Índice células inmunorreactivas y células totales en CA1 (B y F), CA3 (C y G) y GD (D y H) de APP y APP fosforilado respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron por ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $p < 0.05$ respecto al grupo NCD.



Adicionalmente, al comparar el grupo HCD con A β 1-42, se encontró un aumento significativo del índice en el último grupo mencionado en las tres regiones hipocampales (CA1 **+0.253**, CA3 **+0.303** y GD **0.252**; **p<0.0001**). Interesantemente, se observó que el índice en el grupo HCD+A β 1-42 fue significativamente mayor en CA1 (**+0.410**), CA3 (**+0.423**) y GD (**+0.27**) comparado con el grupo HCD, sin embargo, al comparar con el grupo A β 1-42 únicamente se observaron diferencias en CA1 (**+0.156**) y CA3 (**+0.120**).

Por otra parte, el análisis cualitativo de APP-p Thr 668 ([Figura 18 E](#)) mostró un comportamiento similar al observado con el APP total, en donde se identificó un notable aumento de la inmunorreactividad en las tres regiones cerebrales, así mismo, se observó que el grupo HCD presentó un aumento de la inmunorreactividad similar al grupo A β 1-42, mientras que el grupo HCD+A β 1-42 presenta mayor inmunorreactividad total que las condiciones clínicas independientes.

Al realizar el análisis semicuantitativo de APP-p Thr 668 ([Figura 18 F, G H](#)) se observó que los tres grupos experimentales Grupo HCD (CA1 **↑453%**), (CA3 **↑534%**) y (GD**↑556%**), Grupo A β 1-42 (CA1 **↑560%**), (CA3 **↑714%**) y (GD**↑639%**) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 **↑762%**), (CA3 **↑804%**) y (GD**↑672%**), presentaron un incremento significativo del índice en las tres regiones cerebrales al ser comparado con el grupo control. Así mismo, al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, se encontró un incremento significativo del índice en el modelo de EA en las tres regiones hipocampales (CA1 **+0.060**, CA3 **+0.113** y GD **0.063**; **p=<0.02**). Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD (CA1 **+0.173**, CA3 **+0.170** y GD **0.088**; **p=<0.0001**) y al A β 1-42 (CA1 **+0.113**, CA3 **+0.056** y GD **+0.025**; **p=<0.02**) se observaron incrementos significativos en las tres regiones hipocampales respecto ambos grupos.



Para concluir con nuestro objetivo determinamos la concentración del péptido A β 1-42 mediante la técnica de ELISA. Al analizar los resultados de la cuantificación de péptido A β 1-42 ([Figura 19](#)), se encontró que los tres grupos experimentales HCD (\uparrow 103%, $p=0.001$), A β 1-42 (\uparrow 171%, $p<0.0001$) y HCD+A β 1-42 (\uparrow 262%, $p<0.0001$) mostraron un incremento significativo de las concentraciones hipocampales del péptido respecto al grupo control.

Adicionalmente, al comparar al grupo HCD respecto al grupo A β 1-42, se observó que este último presentaba un incremento significativo del péptido (\uparrow 33%, $p=0.03$). Finalmente, al analizar el grupo HCD+A β 1-42 respecto al grupo HCD se observó un incremento significativo (\uparrow 78%, $p<0.0001$), mientras que al compararlo con el grupo A β 1-42 no se observaron diferencias significativas.

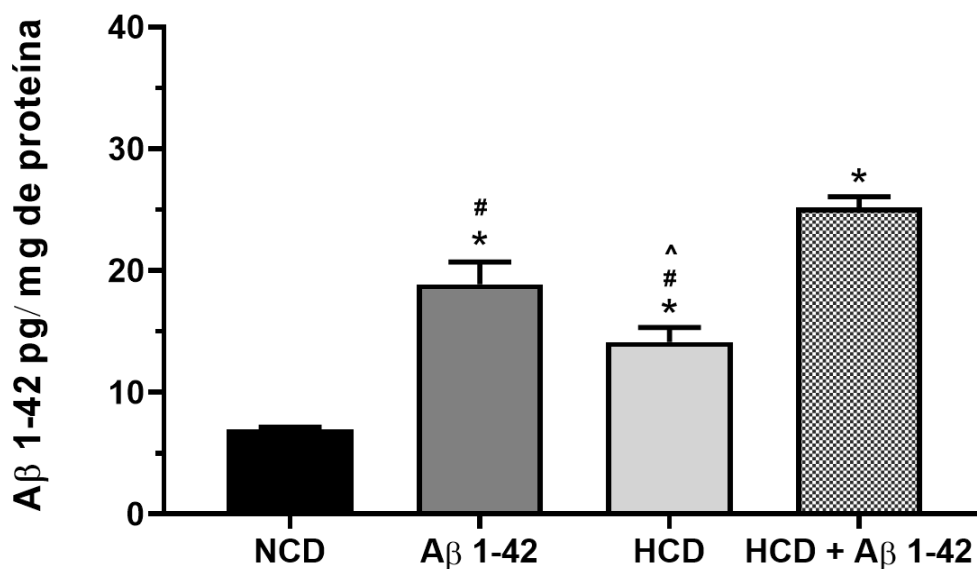


Figura 19. Concentración de Péptido Beta Amiloide 1-42 (A β 1-42) en hipocampo. Se muestran las concentraciones de péptido A β 1-42 en hipocampo. Los datos presentados son la media de los valores \pm el EEM. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba de ANOVA de dos vías post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $P (<0.05)$ respecto al grupo NCD, (#) respecto al grupo HCD y (^) respecto al grupo A β 1-42.



9.7 ANÁLISIS DE LA CONCENTRACIÓN DE ENZIMA DEGRADADORA DE INSULINA.

Por otra parte, el equilibrio entre la síntesis y eliminación del A β representa un factor crítico en la patogénesis y la evolución de la EA (Hicks et al., 2012; Vetrivel & Thinakaran, 2010). Uno de los principales mecanismos encargados de la degradación del A β es mediante la acción enzimática mediado por peptidasas, donde la EDI cumple con un rol fundamental (Miners et al., 2011; Nalivaeva et al., 2012; Yoon & AhnJo, 2012).

Estudios han sugerido que la degradación de A β mediado por EDI dependerá de las concentraciones de insulina a nivel cerebral y se ha propuesto que un aumento en las concentraciones de insulina cerebral podría asociarse con un menor grado de degradación de A β (Araki, 2015b; Bomfim et al., 2012a; Craft, 2005). Por este motivo, decidimos evaluar las concentraciones de EDI a nivel hipocampal en los tres grupos de estudio por medio de la técnica de ELISA.

Los resultados de la cuantificación de las concentraciones de EDI ([Figura 20](#)) muestran que el grupo HCD presentó una disminución significativa ($\downarrow 22\%$, $p=0.002$) de las concentraciones de la enzima respecto al grupo control. De manera similar se observó que cuando ambas condiciones clínicas están presentes (HCD+A β 1-42), existe una disminución significativa ($\downarrow 33\%$, $p=0.0001$) de las concentraciones de la enzima. De manera interesante, se observó que el grupo A β 1-42 no mostró diferencias significativas en su concentración al ser comparada con el grupo control. Sin embargo, cuando se compara con el grupo HCD, se observa un incremento significativo ($\uparrow 33\%$, $p=0.0007$).

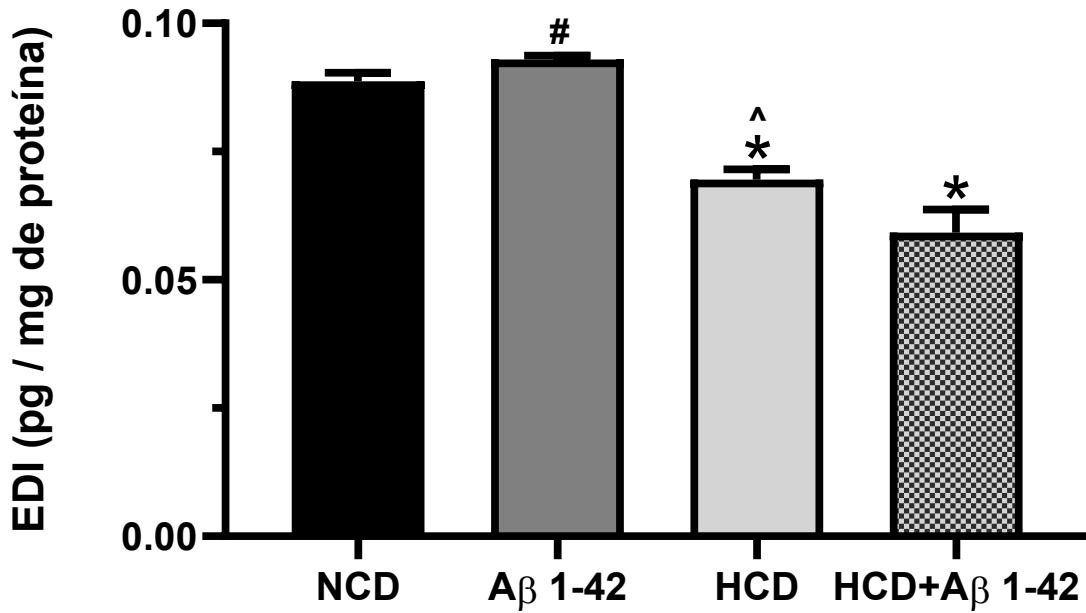


Figura 20. Cuantificación de la Enzima Degradadora de Insulina en hipocampo. Se muestran las concentraciones de EDI a nivel hipocampal. Los datos presentados son la media de los valores \pm el EEM. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba de ANOVA de dos vías post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $P (<0.05)$ respecto al grupo NCD, (#) respecto al grupo HCD y (^) respecto al grupo A β 1-42.



9.8 ANÁLISIS DE AGREGADOS PROTEICOS EN HIPOCAMPO.

Previamente hemos descrito que la definición patológica de la EA se caracteriza por la presencia de marcadores como placas amiloideas y ovillos neurofibrilares, acompañado de neuritas distróficas y pérdida de la sinapsis (Hampel et al., 2021; Lane et al., 2018; W. Lu et al., 2015; Tirado et al., 2022). Adicionalmente, se ha establecido que la presencia de dichos marcadores dependerá de la severidad de la enfermedad.

Por este motivo, tuvimos el interés de identificar y comparar la presencia agregados proteicos en el modelo de dieta hiperglúcida y el modelo A β 1-42; además de identificar el comportamiento cuando ambas condiciones clínicas se encuentran de manera simultánea. Para ello, mediante la técnica histológica aminocúprica de plata (Olmos et al 2004) se identificó la presencia de agregados proteicos.

Los resultados del análisis cualitativo de la impregnación por aminocúprica de plata ([Figura 21](#)), muestran que los tres grupos experimentales presentaron un aumento de los agregados proteicos en las tres regiones hipocampales, siendo más evidente en CA1 y CA3. A pesar de que el grupo HCD mostró un aparente incremento menor al grupo A β 1-42, se observó que cuando ambas condiciones se encuentran presentes (HCD+A β 1-42), la presencia de agregados proteicos aumenta.

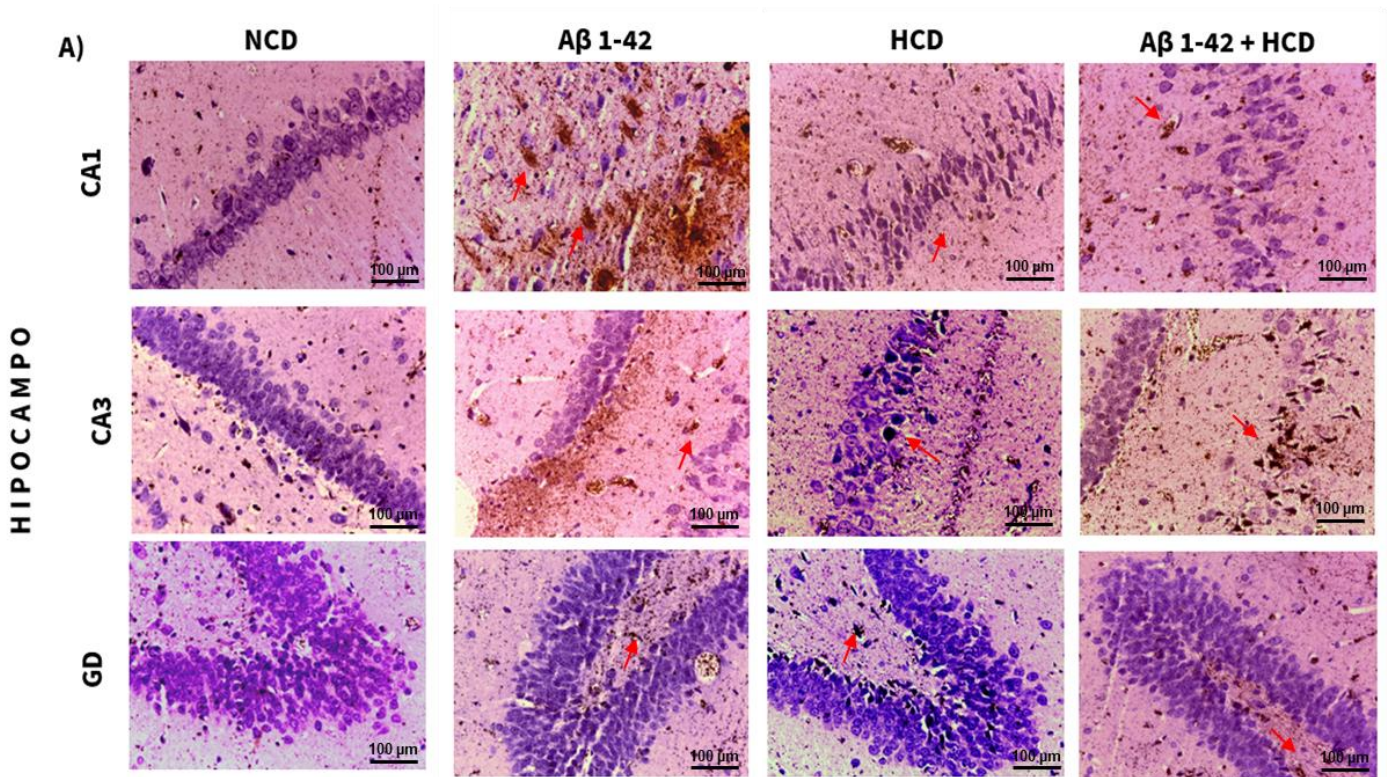


Figura 21. Análisis histológico por aminocúprica de plata (40 x). Se muestran fotomicrografías representativas de las neuronas de grupo control (NCD), Grupo Aβ 1-42; Dieta hiperglúcida (HCD) y Dieta hiperglúcida + AB (HCD+ Aβ 1-42). Las flechas rojas expresan los depósitos extra proteicos más representativos.



9.9 ANÁLISIS DE LA INFLAMACIÓN EN HIPOCAMPO.

En otro sentido, evidencia científica reporta que, ante la presencia de daño celular inducido por los depósitos amiloideos, los astrocitos protoplasmáticos sanos favorecen la internalización de fragmentos A β solubles, favoreciendo de esta manera la activación e hipertrofia de astrocitos, así como la sobreexpresión e inmunorreactividad a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (Fakhoury, 2018; W. Lu et al., 2015).

Así mismo, estudios proteómicos indican que, ante condiciones patológicas como la EA, se presentan un conjunto de alteraciones de vías moleculares interconectadas, activadas y perpetuadas por TNF- α , TGF- β , IL-1 β y la proteína receptora TREM2, lo cual se traduce en un proceso neuroinflamatorio crónico (Morimoto et al., 2011; Ojala et al., 2009; von Bernhardt et al., 2015).

Por otra parte, se ha demostrado que en condiciones de EA, en un estado activado de la microglía, se favorecen modificaciones morfológicas, cambios en el perfil secretor y aumento de respuestas proliferativas, tales como el aumento en la expresión de marcadores CD36, CD14, CD16, CD206, CD68, CD11c, MHC-II e iNOS, en conjunto con un mayor índice fagocítico; posteriormente este estado progresa a un fenómeno conocido como “cebado de la microglía o microglía oscura”, la cual se caracteriza por una fuerte expresión de CD11b y TREM2 (Fakhoury, 2018; Morimoto et al., 2011; Ojala et al., 2009; von Bernhardt et al., 2015).

Finalmente, Sarlus y Heneka han demostrado que inmunomoduladores neuronales regulan a la microglía mediante sus receptores afines expresados predominantemente en microglía como CD200/CD200R, CX3CL1/CX3CLR1, CD22/CD45, CD172A/CD47, CD95/APO-1 e ICAM5/ linfocito antígeno (Sarlus & Heneka, 2017).



Por este motivo, surgió el interés en comparar la respuesta inflamatoria de células de la glia a nivel hipocampal en el modelo de MetS, A β 1-42 y MetS+ A β 1-42. Para ello se identificó el fenotipo proinflamatorio de células gliales mediante el análisis de CD16, antiinflamatorio mediante CD206 y la presencia de astrogliosis reactiva mediante el análisis de la inmunorreactividad de GFAP por inmunofluorescencia.

El análisis cualitativo de la inmunorreactividad de la proteína GFAP ([Figura 22 A](#)) mostró un aumento de la inmunorreactividad total de los tres grupos experimentales en las tres regiones analizadas respecto al grupo control. Sin embargo, se observó que el grupo A β 1-42 presentaba una inmunorreactividad total menor comparada con el grupo HCD. Interesantemente, al grupo HCD+ A β 1-42, se observa un mayor incremento de la inmunorreactividad comparado con los modelos con condiciones clínicas aisladas.

Al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de GFAP ([Figura 22 D, E y F](#)) se encontró que los tres grupos experimentales mostraron un incremento significativo del índice en las tres regiones hipocampales comparado con el grupo NCD: Grupo HCD (CA1 \uparrow 223%), (CA3 \uparrow 100%) y (GD \uparrow 160%), Grupo A β 1-42 (CA1 \uparrow 183%), (CA3 \uparrow 215%) y (GD \uparrow 265%) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 \uparrow 421%), (CA3 \uparrow 498%) y (GD \uparrow 368%).

Interesantemente, al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, se encontró un aumento significativo en el modelo de EA del índice de inmunorreactividad únicamente en las regiones CA3 y GD (CA3 **+0.29**; GD **+0.37 p=0.007**). Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD se observó un incremento en las tres regiones hipocampales (CA1 **+0.363**, CA3 **+0.503** y GD **+0.730**; **p<0.001**) y con el grupo A β 1-42 tuvo un comportamiento similar (CA1 **+0.436**, CA3 **+0.210** y GD **+0.360**; **p<0.01**).



Adicionalmente, el análisis de la inmunorreactividad del marcador CD16 ([Figura 22 B](#)) mostró un incremento de células reactivas en los tres grupos experimentales respecto al grupo NCD, teniendo un comportamiento similar entre los grupos A β 1-42 y HCD+ A β 1-42, mientras que en el grupo HCD se observó una aparente inmunorreactividad total.

Al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de CD16 ([Figura 22 G, H y I](#)), se observó que los tres grupos experimentales mostraron un incremento significativo del índice en las tres regiones hipocampales comparado con el grupo NCD: Grupo HCD (CA1 \uparrow **189%**), (CA3 \uparrow **219%**) y (GD \uparrow **190%**), Grupo A β 1-42 (CA1 \uparrow **295%**), (CA3 \uparrow **415%**) y (GD \uparrow **185%**) y Grupo HCD+ A β 1-42 (CA1 \uparrow **486%**), (CA3 \uparrow **508%**) y (GD \uparrow **546%**).

Interesantemente, al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, se encontró un aumento significativo en el modelo de EA del índice de inmunorreactividad únicamente en la región CA3 (CA3 **+0.316, p=0.007**). Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD se observó un incremento en las tres regiones hipocampales (CA1 **+0.416**, CA3 **+0.466** y GD **+0.456; p<0.001**) y con el grupo A β 1-42 únicamente en las regiones CA1 y GD (CA1 **+0.268** y GD **+0.463; p<0.01**)

Posteriormente, el análisis de la inmunorreactividad del marcador CD206 ([Figura 22 C](#)) mostró un comportamiento muy interesante que fue dependiente de la región hipocampal analizada. Se observó que el grupo HCD presenta una mayor inmunorreactividad que el grupo NCD en las regiones CA1 y CA3. Por su parte, el grupo A β 1-42 presentó un aumento notable de la inmunorreactividad en las tres regiones hipocampales al ser comparada con el grupo control.

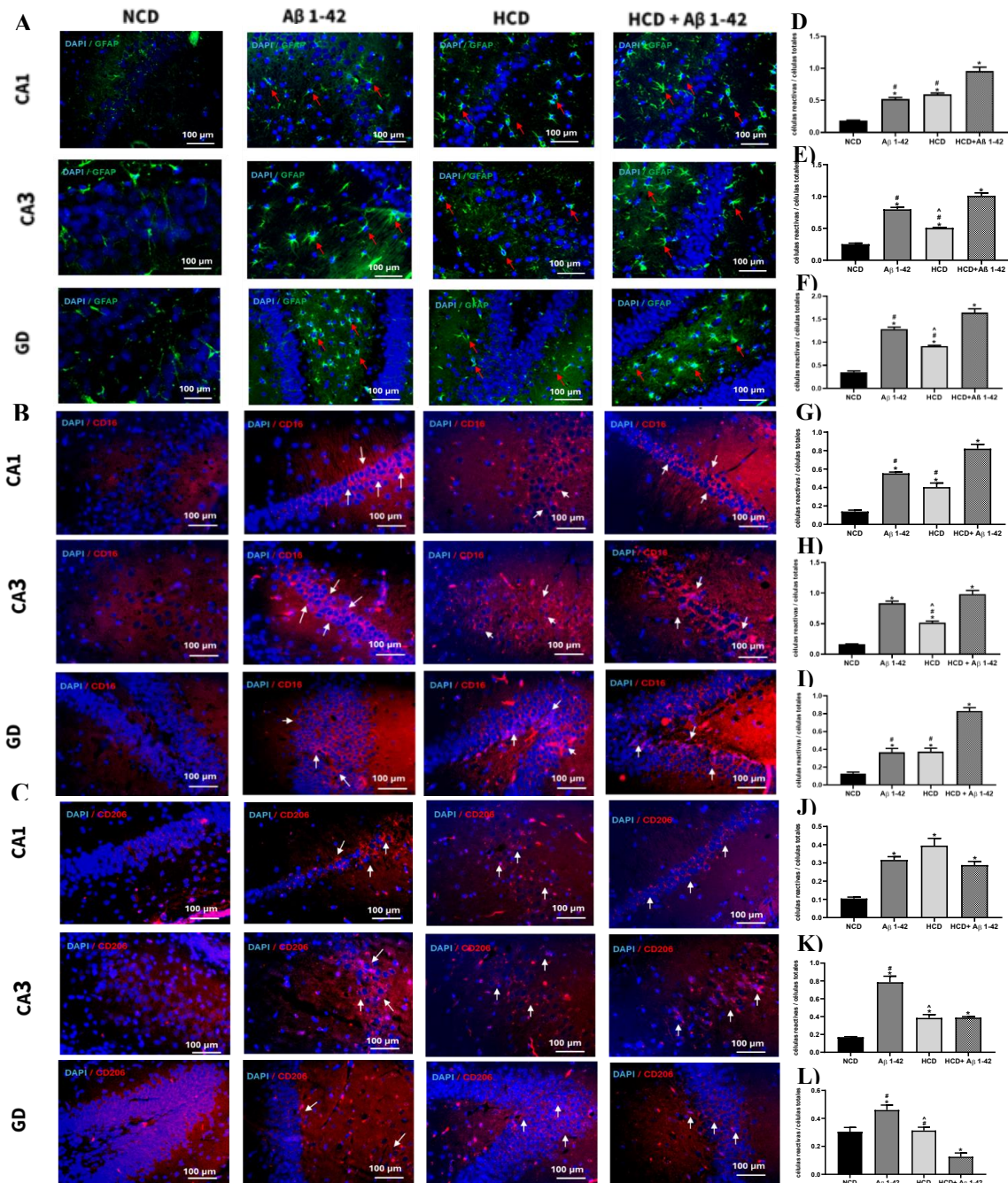


Figura 22. Inmunorreactividad de GFAP, CD16 y CD206. Fotomicrográficas representativas del hipocampo con marca de A) GFAP en verde, B) CD16 y C) CD206 en rojo y DAPI en azul. Índice células inmunorreactivas y células totales en CA1 (D, G y J), CA3 (E, H, K) y GD (F, I, L) respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron por ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa $p < 0.05$ respecto al grupo NCD.



En cambio, en el grupo con ambas condiciones clínicas, se observó una disminución importante de la inmunorreactividad total en las 3 regiones analizadas, siendo más evidente en GD. Al comparar entre el modelo de MetS y de EA, se observa una diferencia de la inmunorreactividad total entre ambos grupos.

Al realizar el análisis semicuantitativo del índice de inmunorreactividad de CD206 ([Figura 22 J, K y L](#)), se confirmó que el grupo de MetS presentó un incremento del índice en las regiones de CA1 (**↑276%**), y CA3 (**↑126%**), mientras que para el grupo de A β 1-42 (CA1 **↑201%**), (CA3 **↑361%**) y (GD**↑50%**) se observaron incrementos en las tres regiones, en el grupo HCD+A β 1-42 se observó un incremento del índice en las regiones de CA1 (**↑174%**) y CA3 (**↑128%**), mientras que para GD interesantemente se observó una disminución (**↓41%**) al ser comparados con el grupo control.

Al comparar el grupo HCD con el A β 1-42, se encontró un aumento significativo en el modelo de EA del índice de inmunorreactividad únicamente en las regiones CA3 y GD (CA3 **+0.400**; GD **+0.146 p=<0.01**). Finalmente, al comparar el índice en el grupo HCD+A β 1-42 respecto al HCD se observó un incremento únicamente en GD (**+0.187; p=0.003**) y con el grupo A β 1-42 se observó una disminución significativa en CA3 (**-0.396, p=0.001**) y GD (**-0.334, p=0.0001**).



9.10 ANÁLISIS HISTOLÓGICO DEL DETERIORO CEREBRAL.

Uno de los “hallmarks” clásicos del MetS es la resistencia a la insulina periférica. Adicionalmente, nuestro equipo de investigación ha demostrado que la presencia de MetS inducida por ingesta crónica de dietas de baja calidad nutricional en murinos, favorece hiperinsulinemia cerebral y modifica la vía IRS/PI3K/AKT de la insulina en diversas regiones cerebrales (Fuentes et al., 2023).

En conjunto, diversos autores han mostrado que alteraciones en la concentración y señalización de la insulina a nivel cerebral repercuten en la aparición de enfermedades neurodegenerativas tales como la EA (Ahn et al., 2016; Blázquez et al., 2014; A. B. Kim & Arvanitakis, 2023b). Dichas alteraciones han sido asociadas con daños en la estructura y función de neuronas del sistema límbico principalmente hipocampo y corteza (Cole & Frautschy, 2007; Craft, 2005; Craft et al., 2003; De Felice et al., 2014; Frölich et al., 1998).

Por esta razón, surgió el interés de comparar el deterioro neuronal presente en el hipocampo de modelos con MetS y A β 1-42, así como en ambas patologías asociadas (HCD+ A β 1-42), para ello en primer lugar utilizamos la técnica de hematoxilina y eosina para realizar un análisis general de la citoarquitectura celular (núcleo y citoplasma). Posteriormente hicimos un análisis semicuantitativo para calcular el índice de viabilidad celular (células no viables / células totales).

Los resultados del análisis cualitativo ([Figura 23 A](#)) muestran que los tres grupos experimentales presentan un alto daño celular comparado con el grupo control en las tres regiones hipocampales analizadas. Esto evidenciado por los cambios morfológicos mediante células neuronales anormales, lesiones eosinofílicas, núcleos hiper cromáticos y espongirosis, siendo más evidente en las regiones CA1 y CA3 hipocampales. Así mismo, se observa que el grupo HCD presenta un daño similar al ocasionado por el A β 1-42.

Adicionalmente, en el grupo HCD+A β 1-42 se observa que la dieta hiperglúcida agudiza el daño estructural hipocampal.

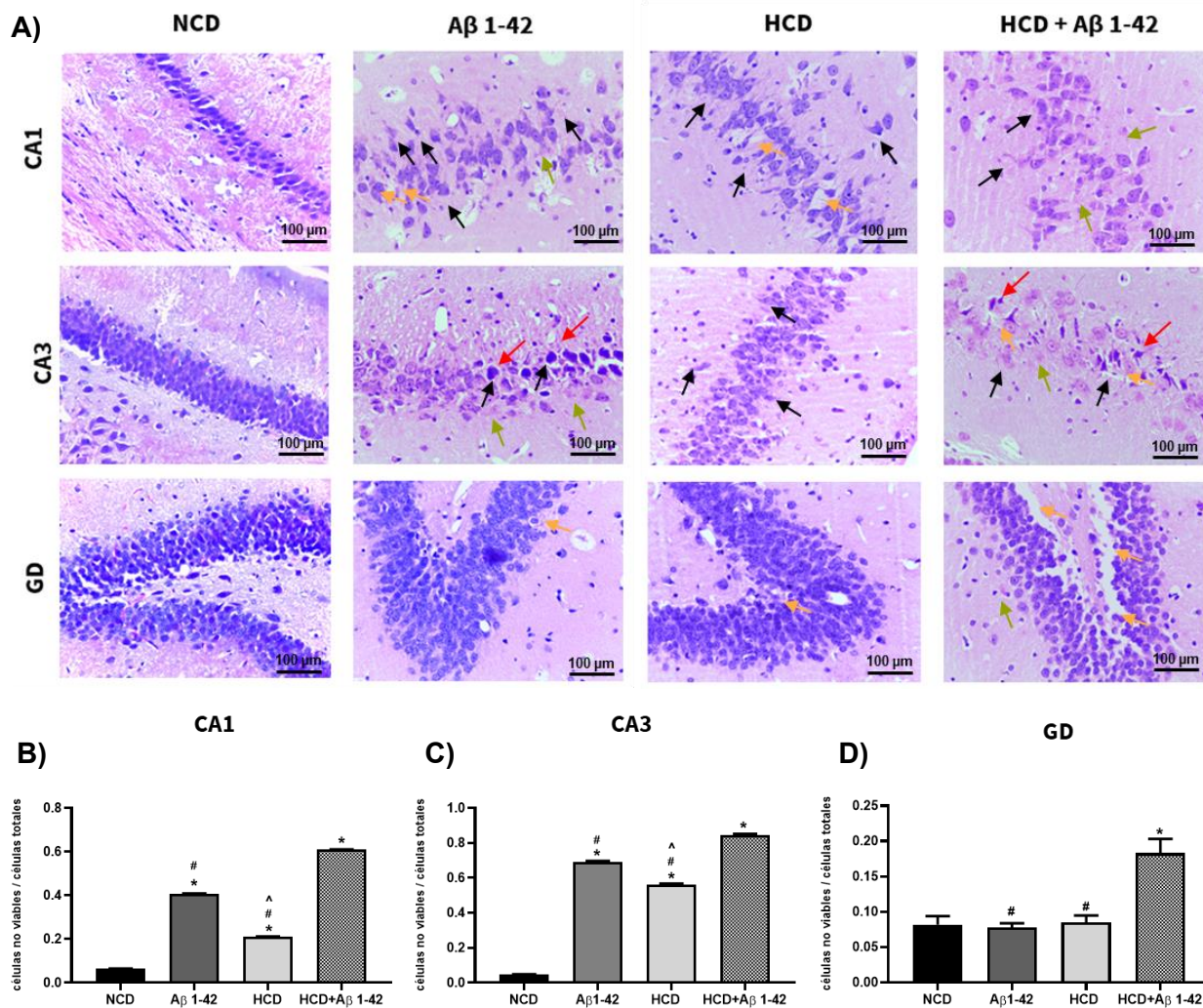


Figura 23. Análisis histológico por hematoxilina y eosina (40 x). A) Se muestran fotomicrografías representativas de las neuronas de grupo control (NCD), Grupo A β 1-42, Dieta hiperglúcida (HCD) y Dieta hiperglúcida + AB (HCD+ A β 1-42). Las flechas negras, rojas, verdes y amarillas expresan las células anormales, los núcleos hiper cromáticos, las lesiones eosinófilicas y la espongi osis respectivamente. Índice de células no viables / células totales en B) CA1, C) CA3 y D) GD. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba ANOVA de una vía post-test Tukey. (*) Indica diferencia significativa P (<0.05) respecto al grupo NCD; (#) Indica diferencia significativa P (<0.05) respecto al grupo HCD+A β 1-42 y (^) Indica diferencia significativa P (<0.05) respecto al grupo A β 1-42.



Al realizar el análisis semicuantitativo (**Figura 23 B, C y D**), se observó que el grupo HCD mostró un incremento significativo del índice de viabilidad respecto al grupo control en las regiones CA1 (**↑224%, $p < 0.001$**) y CA3 hipocampal (**↑1095%, $p < 0.001$**).

Por su parte, el grupo A β 1-42, mostró un incremento significativo del índice respecto al grupo NCD en las regiones CA1 (**↑527%, $p < 0.0001$**) y CA3 (**↑1372%, $p < 0.0001$**). El grupo HCD+A β 1-42, también mostró un incremento significativo del índice respecto al grupo NCD en las regiones CA1 (**↑838%, $p < 0.0001$**) y CA3 (**↑1700%, $p < 0.0001$**) y fue el único grupo que presentó un aumento en la región de GD (**↑2187%, $p = 0.001$**).

Interesantemente, se observó que al comparar el grupo HCD respecto al A β 1-42, se encontró una disminución significativa del índice únicamente en CA1 (**-0.197, $p < 0.0001$**) y CA3 (**-0.130, $p < 0.001$**). Finalmente, al comparar el grupo HCD+A β 1-42 respecto al grupo HCD se observó un aumento significativo del índice en las tres regiones hipocampales (CA1: **-0.399**, CA3: **-0.284** y GD: **-0.098, $p < 0.001$**), comportamiento similar al observado respecto al grupo A β 1-42 (CA1: **-0.202**, CA3: **-0.153** y GD: **-0.105, $p < 0.001$**).



9.11 ANÁLISIS CONDUCTUAL.

En los últimos años se ha reportado que alteraciones en la insulina a nivel cerebral podrían tener impacto en la aparición de enfermedades neurodegenerativas (Blázquez et al., 2014; A. B. Kim & Arvanitakis, 2023b; Rummel & Butterfield, 2022; Wahl et al., 2017). Estas alteraciones se han asociado con daño en la estructura y función de neuronas localizadas en los sistemas reptiliano y límbico, disminución en la arborización dendrítica y un estado inflamatorio exacerbado lo que podría asociarse con un deterioro en las funciones cognitivas complejas como el aprendizaje, la memoria, y el estado de estrés y ansiedad (Craft, 2005; Diaz et al., 2018b; McNay & Pearson-Leary, 2020; Orrego-Cardozo et al., 2016; Treviño et al., 2015).

Previamente, demostramos que el consumo crónico de dietas altas en carbohidratos produce pérdida de memoria (Fuentes et al., 2023). Por este motivo, para evaluar el impacto del MetS y el péptido A β 1,42 sobre las conductas de actividad motora, memoria y ansiedad, se realizó la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NORT), laberinto elevado en cruz (LEC) y nado forzado (NF).

Al analizar la prueba NORT, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la actividad motora y el reconocimiento de objetos similares ([Figura 24 C](#)), sin embargo, se observó que, en la memoria a corto plazo, los grupos HCD, A β 1,42 y HCD+A β 1,42 mostraron una disminución significativa en el índice de discriminación del 18%, 14% y 29% respectivamente respecto al grupo control, esto indica que los animales requieren mayor tiempo de exploración de los objetos para su reconocimiento ([Figura 24 A](#)).

Respecto a la memoria a largo plazo ([Figura 24 B](#)), se observó que los tres grupos experimentales presentan diferencias significativas en el índice de discriminación respecto al grupo control (15 NCD vs -15 A β 1,42 vs -15 HCD vs -35 HCD+ A β 1,42).



“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

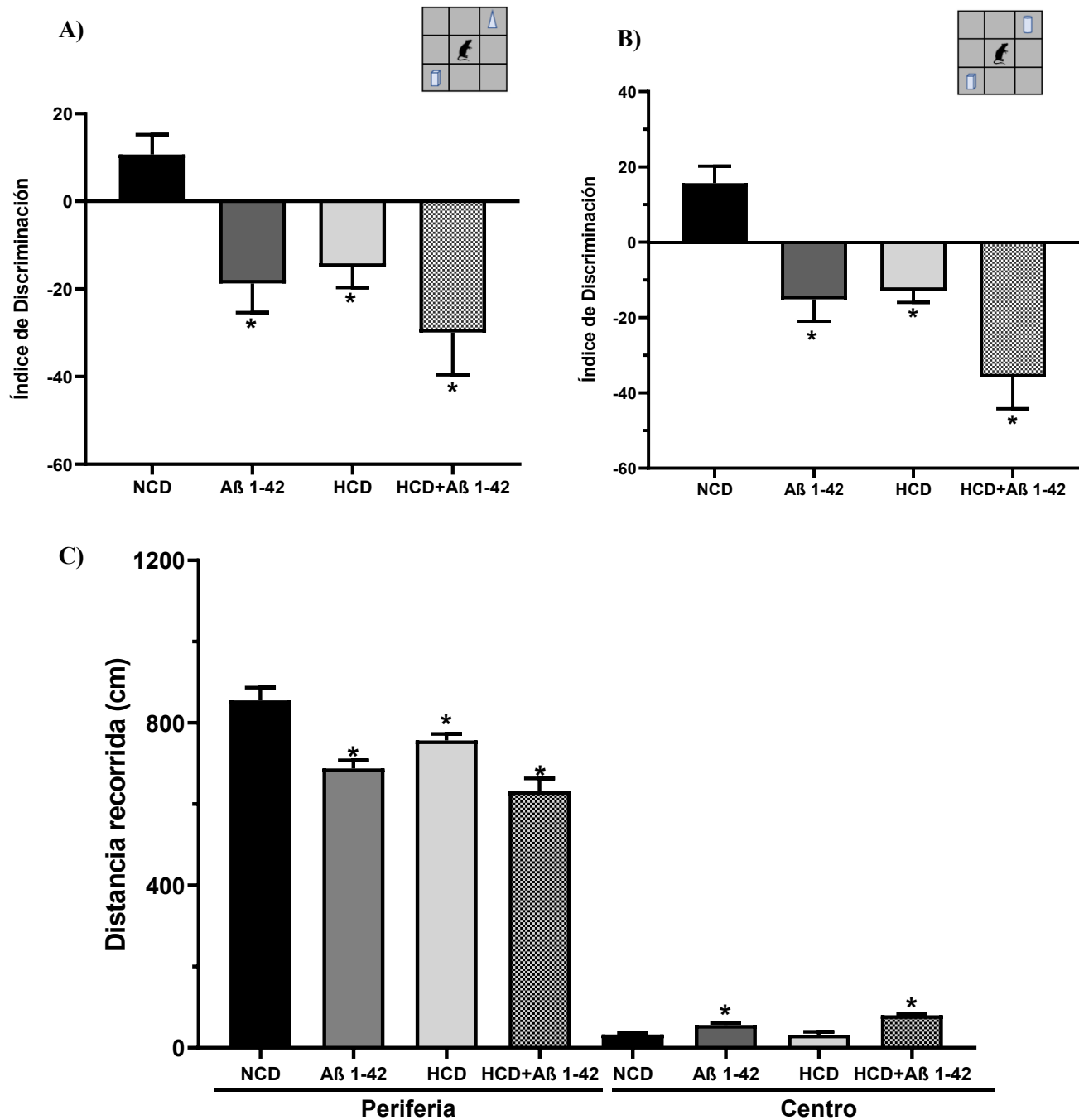


Figura 24. Prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NORT). A) Memoria a corto plazo, se muestra el índice de discriminación. B) Memoria a largo plazo, se muestra el índice de discriminación. C) Actividad motora. Los datos presentados son la media de los valores \pm el EEM. Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba ANOVA de una vía post-test Bonferroni. (*) Indica diferencia significativa $P < 0.05$.



A su vez, se realizó un análisis cualitativo de la actividad motora para observar las rutas recorridas en cada grupo de experimentación. Los resultados muestran que en todos los grupos existe una mayor distancia recorrida en la periferia del campo abierto, con pocas visitas al cuadro central. Es posible observar que el grupo NCD presenta un menor número de veces visitado el cuadro central, presentando diferencias significativas para los grupos con $A\beta$ 1,42.



10. DISCUSIÓN.

El síndrome metabólico (MetS) es una entidad clínica compleja, caracterizada por alteraciones bioquímicas, fisiológicas y funcionales (Engin, 2024; Samson & Garber, 2014). Se identifica por disrupciones metabólicas que dan origen a obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemias, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica y sus complicaciones (Engin, 2024; Li et al., 2023; Zimmet et al., 2005; Zong et al., 2024).

El MetS representa un problema de salud pública a nivel mundial debido a su elevada prevalencia de morbilidad y mortalidad (OMS, 2024). Es una entidad multifactorial, sin embargo, los principales factores asociados son de origen genético, endocrino y un desequilibrio en la homeostasis energética (Babio et al., 2012; Harrison et al., 2020). Adicionalmente, la ingesta de dietas basadas en un alto contenido de ácidos grasos trans o azúcares refinados se relaciona directamente con su desarrollo (Ambroselli et al., 2023; Angelico et al., 2023; Julibert et al., 2019; Paydar & Johnson, 2020; Willems et al., 2021).

Evidencia sugiere que alteraciones metabólicas de carbohidratos y lípidos a nivel periférico y central representan uno de los principales mecanismos asociados al MetS (Armani et al., 2017; Gluvic et al., 2016; R. Lu et al., 2021; Rong et al., 2024). Previamente, en nuestro grupo de investigación identificamos que en ratas con MetS inducido por la dieta desarrollaron hiperinsulinemia e hiperleptinemia cerebral acompañada de una disrupción de la vía molecular IRS/PI3K/AKT de la insulina (Fuentes et al., 2023).

En los últimos años se ha reportado que alteraciones de la insulina en cerebro, podrían repercutir en la aparición de enfermedades neurodegenerativas como Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, demencia, depresión y otros trastornos que comprometen la función cerebral (Doust et al., 2022; Kim & Arvanitakis, 2023; Kullmann et al., 2016; Sędzikowska & Szablewski, 2021).



La insulina es una hormona con efecto neuroendócrino, neurotrófico, neuromodulador y neuroprotector. Juega un papel fundamental en procesos como la regulación energética, la activación de vías relacionadas con el comportamiento, el aprendizaje y la memoria, así como la reproducción (Agrawal et al., 2021; Nakabeppu, 2019; van der Heide et al., 2006; Zeng et al., 2016).

Por su parte, la enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo asociado con una disminución progresiva de las funciones cognitivas y cambios en la personalidad que afectan la calidad de vida de quien padece la enfermedad (Dubois et al., 2021; Scheltens et al., 2021). Es reconocida por la OMS como un problema de salud pública debido a la alarmante prevalencia mundial y al ser la principal causa de muerte en algunos países (OMS, 2024).

La etiología de la EA es diversa, se estima que el 5% de los casos son de tipo hereditario (EAH), asociados a mutaciones o variantes alélicas en el gen de la APP, PSEN1 y PSEN2 o de APOE. El otro 95% de los casos son de tipo esporádico (EAE) en donde factores ambientales son asociados con el desarrollo de la patología (Dubois et al., 2021). En las últimas décadas se ha sugerido que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de EAE es la diabetes tipo 2 (DT2) (Hamzé et al., 2022; Michailidis et al., 2022; Nguyen et al., 2020).

Evidencia científica reciente ha mostrado en pacientes con EA, una modificación en la densidad del receptor de la insulina en las mismas regiones cerebrales donde se encuentran las placas de A β (principalmente hipocampo y corteza) (Dewanjee et al., 2022; Hamzé et al., 2022). Adicionalmente se sugiere un aumento en la apoptosis, un cambio en la citoarquitectura neuronal y en la respuesta inflamatoria (Akhtar & Sah, 2020; Michailidis et al., 2022; Tian et al., 2023). Esto en conjunto permite proponer una relación entre alteraciones en el metabolismo de la insulina y la EA, sin embargo, el mecanismo patogénico aún no se establece con precisión.



Por este motivo, el conocer de manera más detallada la relación entre la hiperinsulinemia y la EA, puede ayudar a identificar marcadores clínicos que permitan el diagnóstico temprano y el desarrollo de terapias efectivas para prevenir y tratar la enfermedad de manera oportuna. Por este motivo en el presente trabajo decidimos analizar la relación de la hiperinsulinemia cerebral con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la EA en hipocampo de animales con MetS.

Para iniciar nuestro trabajo de investigación, decidimos confirmar la presencia del MetS en nuestro modelo de estudio. Por esta razón evaluamos las características zoométricas y bioquímicas.

Los resultados de la evaluación zoométrica sugieren que la exposición crónica a estímulos hiperglúcidos no modifica la relación peso-talla, pero sí modifica la composición corporal. Estas alteraciones se caracterizan por una ganancia de grasa corporal total, un incremento de la adiposidad central y una reducción de masa muscular. Esta interpretación se sustenta en el hecho de que los dos grupos expuestos a dieta hiperglúcida (HCD y HCD+A β 1-42) no mostraron diferencias significativas en el peso corporal ni en el IMC. Sin embargo, se observó un incremento en el porcentaje de grasa corporal y en el perímetro abdominal, junto con una disminución de la masa libre de grasa respecto al grupo control.

Se propone que esta ganancia de grasa corporal se relaciona con una mayor disponibilidad energética, consecuencia directa del consumo sostenido de la dieta hiperglúcida. Este exceso energético promueve la activación de vías anabólicas, en particular la síntesis de ácidos grasos y la lipogénesis, lo que favorece la acumulación de reservas lipídicas tanto a nivel visceral como subcutáneo (Wan et al., 2023).



A su vez, el aumento de la lipogénesis favorece la hiperplasia e hipertrofia del adipocito como mecanismos compensatorios para el almacenamiento energético. Este proceso conlleva daño estromal del tejido adiposo, lo que induce un cambio en el fenotipo de macrófagos residentes. Pasando de un perfil antiinflamatorio (M2) a uno proinflamatorio (M1), acompañado de un aumento en la lipólisis local. En conjunto estos eventos desencadenan una respuesta inflamatoria y prooxidante tanto a nivel local como sistémico (Goossens, 2017; Y.-X. Zhang et al., 2023).

En este contexto, la liberación sostenida de ácidos grasos libres y citocinas proinflamatorias desde el tejido adiposo hacia órganos periféricos, particularmente el músculo esquelético, favorece un estado de lipotoxicidad, inflamación y disfunción endocrina. Estas alteraciones contribuyen al desarrollo de disfunciones moleculares que comprometen la síntesis proteica a nivel muscular como ha sido descrito previamente (Palacio-Uribe et al., 2022; Rai & Demontis, 2016).

Por otra parte, sugerimos que en la EA la composición corporal podría verse alterada en función de la severidad del cuadro clínico, dado que esta patología representa un factor de estrés metabólico capaz de incrementar el gasto energético en reposo y reducir la ingesta alimentaria (Verhaar et al., 2020). Aunque en nuestros resultados no se observaron modificaciones significativas en la composición corporal del grupo A β 1-42 respecto al grupo control, se sugiere que niveles más elevados de toxicidad del péptido A β podría aumentar el catabolismo lipídico y proteico.

En concordancia con esta hipótesis, Verhaar et al. 2020, a través del proyecto NUDAD realizado en 412 pacientes, reportaron que un menor IMC, así como una reducción en la masa grasa se correlacionaron con una mayor atrofia del lóbulo temporal medial. Así mismo, valores bajos de IMC, masa grasa y circunferencia de cintura se asociaron con un mayor número de microhemorragias cerebrales.



En conjunto, esto evidencia una relación entre el deterioro en la composición corporal y la progresión neurodegenerativa en la EA.

Adicionalmente, investigaciones recientes han descrito una estrecha relación entre las enfermedades neurodegenerativas y el deterioro de la señalización endocrina muscular (Gupta et al., 2021; Rai & Demontis, 2022). Esto se debe a que la comunicación músculo-cerebro constituye una compleja red de señales que regulan la expresión de proteínas musculares, el estrés metabólico, la proteostasis, la neurogénesis y diversas funciones cognitivas complejas (Rai & Demontis, 2022; Zbinden-Foncea et al., 2012). De tal manera que la presencia de EA se asocia con mayor riesgo de sarcopenia.

Finalmente, proponemos que la coexistencia de ambas condiciones clínicas (MetS + EA) potencia la pérdida de masa libre de grasa, tal como se evidenció en los resultados del grupo HCD+A β 1-42. Esta combinación de patologías podría agravar el deterioro de la masa muscular, afectando no solo la funcionalidad física, sino también la progresión de la neurodegeneración.

Desde una perspectiva fisiopatológica, ambos trastornos comparten mecanismos que pueden comprometer de manera sinérgica el músculo esquelético. Por un lado, el MetS se asocia con resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado y disfunción mitocondrial, generando un ambiente catabólico que disminuye la síntesis proteica y favorece la proteólisis muscular. Por otro lado, la EA se caracteriza por neuroinflamación y alteraciones en la regulación neuroendocrina, lo que contribuye a una disrupción del metabolismo energético y a la aparición de sarcopenia.

Así, la interacción entre ambas condiciones clínicas amplifica la inflamación sistémica y el estrés metabólico, comprometiendo la integridad del tejido muscular y la comunicación músculo-cerebro, con implicaciones tanto metabólicas como neurodegenerativas.



Por otra parte, los resultados del análisis bioquímico respaldan la presencia de MetS en los modelos experimentales. Los animales expuestos a la dieta hiperglúcida (HCD) mostraron un incremento significativo de las concentraciones séricas de triglicéridos, VLDL-C, LDL-C, glucosa e insulina en ayuno, así como un incremento en el índice HOMA-IR. De forma paralela, se observó una disminución en los niveles de HDL-C y del índice HOMA-S. En conjunto estos hallazgos confirman la eficacia de la dieta hiperglúcida para inducir MetS y reproducir lo reportado por Treviño et al. 2017 y Díaz et al. 2018.

Adicionalmente, proponemos que el péptido A β interfiere con el metabolismo del colesterol, altera la homeostasis lipídica y compromete la función de las células beta pancreáticas. En concordancia con esta hipótesis, nuestros resultados del grupo A β 1-42 mostraron una disminución significativa de la concentración sérica de colesterol total y de HDL-C, así como un aumento del índice HOMA-B.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados se asocian con una alteración en la expresión de factores de transcripción esenciales para la síntesis de colesterol, como el SREBP-2 y con la disrupción de la actividad de HMG-CoA reductasa. Estudios previos han demostrado que el péptido A β en su forma oligomérica, inhibe la síntesis de colesterol de manera dependiente de la dosis y el tiempo en neuronas corticales. Esto se asoció con una disminución en la activación de SREBP-2 y una regulación negativa de genes involucrados en la síntesis de colesterol (Muñoz et al., 2022).

Así mismo, se ha reportado que la exposición al péptido A β induce estrés en el retículo endoplásmico de las células β pancreáticas, lo cual desencadena mecanismos de respuesta al daño celular que culminan en apoptosis (J.-H. Lee & Lee, 2022). Este proceso compromete la viabilidad y funcionalidad de las células, favoreciendo el desarrollo de disfunción pancreática y alteraciones en la secreción de insulina.



Finalmente, sugerimos la existencia de una interacción sinérgica entre el MetS y la neurotoxicidad producida por el péptido A β , que potencia la disfunción del metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos. Esto se propone tras analizar los resultados del grupo HCD+A β 1-42, el cual presentó un incremento significativo de las concentraciones de triglicéridos, glucosa e insulina, así como de los índices HOMA-IR y HOMA-B. Adicionalmente, este perfil se acompañó de una disminución en los niveles de colesterol total, HDL-C y el índice HOMA-S.

En conjunto los mecanismos previamente descritos podrían explicar la coexistencia de una disfunción pancreática, resistencia a la insulina exacerbada y alteraciones en el metabolismo lipídico. Así, la combinación de MetS con EA potencia un entorno metabólico adverso que podría acelerar tanto la neurodegeneración, la pérdida de masa muscular y la funcionalidad sistémica.

En este sentido, uno de los mecanismos asociados con la patogénesis de la EA es la resistencia a la insulina (Akhtar & Sah, 2020; Dewanjee et al., 2022; Doust et al., 2022; Kim & Arvanitakis, 2023). Por este motivo, nuestro primer objetivo fue determinar la concentración de insulina a nivel hipocampal en los modelos de estudio.

Los resultados mostraron un aumento significativo en las concentraciones de insulina hipocampal en los tres grupos experimentales respecto al grupo control, siendo mayor en los grupos expuestos a dieta hiperglúcida. Además, al comparar el grupo HCD frente al grupo A β 1-42 y el grupo HCD+A β 1-42 frente al HCD, se observó un aumento significativo de insulina en el modelo con MetS, lo que sugiere un papel relevante de esta condición clínica en la acumulación cerebral de insulina.



En este sentido, proponemos que el MetS induce un incremento en las concentraciones de insulina a nivel cerebral, posiblemente como consecuencia de un mayor transporte de insulina periférica mediado por el receptor de insulina a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (van der Heide et al., 2006). Este proceso podría estar potenciado por la disfunción de la BHE inducida por la inflamación sistémica y el estrés oxidativo característicos del MetS, los cuales han sido asociados con un aumento de la permeabilidad de dicha barrera (Dash et al., 2025; Gambini & Stromsnes, 2022).

Por otra parte, la presencia del péptido A β 1-42 también podría relacionarse con un incremento de la insulina cerebral por mecanismos diversos. Uno de los más relevantes corresponde a la inhibición de la enzima degradadora de insulina (EDI), la cual cumple con un papel dual en la degradación de la insulina y del péptido A β . Bajo condiciones patológicas, como en la EA donde existe un aumento del A β , se ha propuesto que la EDI prioriza la degradación del péptido A β , disminuyendo así su capacidad para degradar la insulina y favoreciendo su acumulación cerebral (Akhtar & Sah, 2020; Tian et al., 2023).

A su vez, el equilibrio entre la síntesis y la eliminación del péptido A β representa un factor crítico en la progresión de la EA. Diversos estudios han señalado que un aumento sostenido de insulina cerebral puede interferir con la función de la EDI, compitiendo con el péptido A β como sustrato y reduciendo su degradación (Tian et al., 2023; H. Zhang et al., 2018). Por este motivo para dar seguimiento a nuestro primer objetivo, cuantificamos la concentración de enzima degradadora de insulina en cerebro.

Nuestros resultados sugieren que el MetS compromete la expresión y actividad de la EDI a nivel cerebral, esto tras identificar que el grupo HCD mostró una disminución significativa en la concentración de EDI respecto al grupo control. De manera similar, el grupo HCD+A β 1-42 mostró una reducción significativa, lo que sugiere un efecto sinérgico cuando ambas condiciones clínicas están presentes.



Por el contrario, el grupo A β 1-42 no presentó diferencias significativas respecto al grupo control.

Existen diversos mecanismos que pueden estar relacionados con dichas modificaciones. El estado proinflamatorio y prooxidante asociado al MetS puede alterar la expresión de genes involucrados en la síntesis de la enzima (gen IDE), mediante la activación de vías de señalización como NF- κ B y JNK, que han sido implicadas en la inhibición transcripcional de esta enzima (Feng et al., 2020; Suryavanshi & Kulkarni, 2017). Además, se ha descrito que hiperglucemias crónicas y la resistencia a la insulina alteran la expresión génica y la estabilidad postraducciona de la enzima, reduciendo su actividad (Solinas & Becattini, 2017).

De esta manera, la disminución de la EDI no solo compromete la degradación eficiente de insulina promoviendo un estado de hiperinsulinemia, sino que también interfiere con el aclaramiento cerebral de A β , contribuyendo al ambiente neurotóxico. En este contexto, el MetS podría representar un factor de riesgo clave para la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la EA a través de disfunción metabólica e insuficiencia enzimática.

Por otra parte, en condiciones patológicas como Obesidad o MetS, estudios reportan alteraciones en la expresión, síntesis y activación del receptor de la insulina en órganos sensibles a insulina (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo) y se ha propuesto que dicho comportamiento se puede replicar a nivel cerebral (S. Guo, 2014; A. B. Kim & Arvanitakis, 2023b; McNay & Pearson-Leary, 2020; Sędzikowska & Szablewski, 2021).



En estudios realizados previamente por nuestro equipo de investigación, identificamos que ratas expuestas por 3 meses a dietas hiperglúcida e hiperlipídica, presentaron un aumento de la inmunorreactividad del receptor de la insulina en núcleos cerebrales como hipotálamo, hipocampo y corteza frontal y temporal (Fuentes et al., 2023). Por este motivo, nuestro segundo objetivo fue identificar al receptor de insulina y su activación a nivel hipocampal de los modelos de estudio.

Nuestros resultados del análisis del receptor de insulina total muestran que el grupo HCD presentó un incremento significativo del índice de células inmunorreactivas en las tres regiones hipocampales (CA1, CA3 y GD) respecto al grupo control. Esto permite sugerir que la exposición a una dieta hiperglúcida y la consecuente hiperinsulinemia cerebral puede inducir una regulación positiva en la expresión del receptor de insulina a nivel hipocampal. Este incremento en el receptor podría representar una respuesta adaptativa del sistema nervioso central para contrarrestar la disminución en la sensibilidad a la insulina (M. Li et al., 2022; Payankaulam et al., 2019).

Sin embargo, a pesar del aumento en la expresión del receptor, se observó una disminución en su activación, evidenciada por la reducción en la fosforilación en tirosina del receptor de insulina. Este hallazgo sugiere la presencia de resistencia a la insulina a nivel cerebral asociada con la ingesta de dietas ricas en azúcares simples. Las cuales inducen alteraciones en la señalización de la insulina que incluyen una disminución en la fosforilación de IRS-1 y AKT, así como una activación de la vía mTOR contribuyendo a la disfunción sináptica y cognitiva (M. Li et al., 2022; Payankaulam et al., 2019).

Respecto a la exposición del péptido A β 1-42, estudios han demostrado que los oligómeros pueden activar la vía de señalización de JNK lo que conduce a la fosforilación de IRS-1 en residuos de serina, inhibiendo su función y promoviendo su degradación (X. Zhang et al., 2016).



Este proceso interfiere con la señalización de la insulina en células hipocampales, exacerbando la resistencia a la insulina y contribuyendo a la neurodegeneración presente en la EA (Bomfim et al., 2012b).

Por lo tanto, la combinación de MetS y la presencia de A β 1-42 podría tener un efecto sinérgico negativo sobre la señalización de insulina en el hipocampo, comprometiendo tanto la expresión como la activación del receptor de insulina, favoreciendo el deterioro cognitivo.

En otro sentido, diversos autores sugieren que la fosforilación y activación de la proteína GSK3 β representa un factor clave en la fisiopatología de la EA. Esta relación ocurre al favorecer la fosforilación de la proteína tau, la producción de péptido β -amiloide y por consecuencia la alteración en neurogénesis y en la función sináptica (Hooper et al., 2008; Lauretti et al., 2020; Sayas & Ávila, 2021).

Estudios han reportado que, en cerebros de pacientes con EA, GSK3 β se encuentra altamente activa, además la desregulación de esta cinasa afecta el metabolismo del péptido β -amiloide y de tau. Por este motivo el tercer objetivo fue evaluar los cambios en la fosforilación de GSK3 β en el hipocampo de los modelos de estudio.

Los resultados del análisis de la proteína GSK3 β total mostraron un aumento significativo del índice de inmunorreactividad en las regiones CA1, CA3 y GD hipocampal en los tres grupos experimentales. En contraste, el grupo expuesto únicamente al péptido A β 1-42, presentó el menor aumento relativo.

Por su parte, el análisis de GSK3 β fosforilada en tirosina 216 (forma activa de la enzima), mostró un patrón similar, con incrementos significativos en todas las regiones hipocampales de los tres grupos experimentales. El grupo HCD+A β 1-42 mostró los valores más altos, mientras que el grupo A β 1-42 presentó nuevamente el menor incremento.



Estos hallazgos sugieren que el MetS inducido por la dieta hiperglúcida favorece una mayor activación de GSK3 β , al aumentar su fosforilación en tirosina 216, mecanismo que se ha asociado con un estado de hiperactivación de esta cinasa (S.-H. Lee et al., 2022). Dicha activación ha sido reconocida con procesos de resistencia a la insulina, estrés oxidativo y neuroinflamación, condiciones típicamente exacerbadas en el MetS (Gao et al., 2021).

Por otro lado, también se ha reportado que el péptido A β 1-42 puede activar a GSK3 β a través de vías independientes de estrés celular, alterando la señalización de insulina y contribuyendo a la fosforilación patológica de la proteína tau en neuronas hipocampales y corticales (Hooper et al., 2008)

En conjunto, estos resultados sugieren que tanto el MetS como el A β 1-42 de manera independiente inducen la activación de GSK3 β en hipocampo, pero cuando ambas condiciones clínicas están presentes de manera simultánea, la fosforilación en tirosina 216 se potencia significativamente, favoreciendo un estado de hiperactivación de quinasa. Este fenómeno se relaciona con la neuroinflamación, el daño sináptico y la fosforilación anormal de proteínas implicadas en la fisiopatología de la EA, tales como tau y APP.

Por esta razón, como objetivo final del presente estudio, se evaluaron los principales marcadores histopatológicos asociados con la EA, enfocándonos en el análisis de la proteína tau, la proteína precursora de amiloide (APP), la presencia de agregados proteicos, la degeneración celular, la inflamación y el deterioro en la conducta.

La proteína tau (proteína asociada a los neurotúbulos), desempeña un papel crucial en la estabilidad del esqueleto neuronal. Diversos estudios han demostrado que en modelos murinos knockout para el receptor de insulina, la hiperinsulinemia periférica puede inducir una hiperfosforilación patológica de tau (sello distintivo de la EA).



Este proceso parece estar mediado por la vía IRS/PI3K/AKT. La cual en condiciones normales regula negativamente a GSK3 β a través de la activación de PKB, lo que a su vez previene la fosforilación excesiva de tau (Engel et al., 2006; Imahori & Uchida, 1997a; Y. Liu et al., 2008; Špolcová et al., 2014; You et al., 2022). Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan esta cascada en condiciones patológicas aún no se comprenden completamente.

Nuestros resultados mostraron que los tres grupos experimentales presentaron un aumento significativo en los niveles de tau total en las tres regiones hipocampales en comparación con el grupo control. No se observaron diferencias entre los grupos HCD y A β 1-42, pero sí un incremento significativo en el grupo HCD+A β 1-42 respecto a ambos, lo cual sugiere un efecto aditivo.

Respecto a la tau fosforilada en Ser404, Ser 396 y Ser262, se observó un patrón similar. Los tres grupos experimentales mostraron un incremento significativo en todas las regiones hipocampales respecto al grupo control. Al comparar los grupos HCD y A β 1-42, este último mostró mayores niveles de fosforilación, especialmente en los residuos Ser 396 y Ser 404. Finalmente, el grupo HCD+A β 1-42 presentó los niveles más elevados en todas las regiones, indicando una potenciación del efecto cuando ambas condiciones clínicas coexisten.

Estos hallazgos permiten sugerir que el MetS favorece un aumento tanto de la expresión como de la hiperfosforilación de tau. Este efecto podría estar relacionado con la disrupción de la vía de la insulina IRS/PI3K/AKT en el cerebro ocasionada por la hiperinsulinemia cerebral. Una consecuencia de esta alteración es la activación anómala de GSK3 β , quinasa responsable de fosforilar tau en múltiples residuos patológicos (Ser 396, Ser 404 y Ser 262), lo que promueve su agregación y pérdida de funcionalidad (Kimura et al., 2014; Song et al., 2022; Wegmann et al., 2021).



Además, se ha propuesto que el estrés inflamatorio y oxidativo inducido por el MetS podría activar a cdk5 de manera patológica a través de la generación de p25, lo que incrementaría su capacidad de fosforilar tau en sitios similares a los de GSK3 β , contribuyendo a la formación de ovillos neurofibrilares y la disfunción sináptica (Kimura et al., 2014; Requejo-Aguilar, 2023; Singh et al., 2024).

Por otra parte, nuestros resultados respaldan la hipótesis de que el péptido A β 1-42 también promueve la fosforilación y agregación de tau, posiblemente a través de mecanismos que incluyen la inhibición de la vía de señalización de insulina por fosforilación inhibitoria de IRS y AKT, la internalización del receptor de insulina y la activación de GSK3 β y cdk5, tal como lo han demostrado Shin et al. (2019) y Janeiro et al. (2020).

En conjunto estos resultados sugieren que la coexistencia de A β 1-42 y MetS exacerba de manera sinérgica la patología mediada por tau. Lo cual podría asociarse con una mayor concentración de A β 1-42, una hiperactivación de las quinasas implicadas y un deterioro en la señalización de insulina hipocampal, favoreciendo el avance y la severidad de las alteraciones neurodegenerativas observadas en la EA.

Por otra parte, el péptido A β se genera a partir del procesamiento proteolítico secuencial de la proteína precursora de amiloide (APP) mediado por las enzimas β y γ secretasa en la vía amiloidogénica (Wahl et al., 2017). Un factor clave en esta dinámica es la fosforilación de APP, que regula su tráfico intracelular y su procesamiento proteolítico. En particular la fosforilación en treonina 668 (Thr668) se ha identificado como un evento crucial que modula tanto la localización como la escisión amiloidogénica de APP (Baltissen et al., 2023; Kellar & Craft, 2020).



Los resultados mostraron que los tres grupos experimentales presentaron un incremento significativo en la inmunorreactividad de APP total en las regiones CA1, CA3 y GD en comparación con el grupo control. El grupo A β 1-42 incrementó en mayor medida que el grupo HCD en todas las regiones evaluadas. Además, el grupo HCD+A β 1-42 presentó niveles significativamente superiores de APP total comparado con el grupo HCD en todas las regiones y respecto al grupo A β 1-42 en CA1 y CA3, lo que sugiere un efecto sinérgico cuando ambas condiciones clínicas están presentes.

El análisis de APP-p en Thr668 mostró un patrón similar. Los tres grupos experimentales presentaron un aumento significativo en la inmunorreactividad en comparación con el grupo NCD. El grupo A β 1-42 mostró niveles significativamente más altos que el grupo HCD y el grupo HCD+ A β 1-42 presentó los niveles más elevados con incrementos significativos en las tres regiones hipocampales frente a ambos grupos. Estos hallazgos indican que tanto el MetS como la presencia de A β 1-42 favorecen no solo la sobreexpresión de APP, sino también su fosforilación en Thr668.

Este fenómeno puede estar mediado por múltiples mecanismos. Uno de los más importantes es a través de la resistencia a la insulina cerebral inducida por el MetS, la cual favorece la activación de cinasas implicadas en la fosforilación de APP (GSK3 β , cdk5 y JNK). Estudios han demostrado que la activación de cdk5 en condiciones de neurodegeneración promueve la fosforilación de APP en Thr668 (Baltissen et al., 2023). Mientras que la activación de JNK favorece el procesamiento amiloidogénico de APP (Feng et al., 2020). Además, el estrés celular generado por condiciones como el MetS y la acumulación de A β 1-42 también contribuye a la fosforilación de APP.

Otro mecanismo que podría estar involucrado es la alteración del equilibrio entre las vías amiloidogénica y no amiloidogénica. La vía no amiloidogénica regulada por la acción de la α -secretasa, genera el fragmento sAPP α con funciones neuroprotectoras.



Sin embargo, en condiciones patológicas como la EA y el MetS, esta vía puede verse suprimida, favoreciendo la escisión por la β -secretasa y la consecuente generación de $A\beta$ (Srivastava et al., 2019; Vetrivel & Thinakaran, 2010) Nuestros resultados apoyan esta hipótesis, al observarse un incremento tanto en APP total como en APP fosforilada en presencia de $A\beta$ 1-42, lo que sugiere una alteración en el procesamiento proteico que favorece la formación de $A\beta$.

La cuantificación del péptido $A\beta$ 1-42 en el hipocampo reveló un incremento significativo en los tres grupos experimentales respecto al grupo control. Al comparar entre grupos, el $A\beta$ 1-42 presentó concentraciones significativamente mayores que el grupo HCD. Mientras que el grupo HCD+ $A\beta$ 1-42 mostró un incremento significativo respecto al grupo HCD, aunque no se observaron diferencias significativas respecto al grupo $A\beta$ 1-42. Esto sugiere que la dieta hiperglúcida contribuye a incrementar la carga amiloidea pero no supera el efecto de la administración directa de $A\beta$ 1-42, aunque sí potencia en ciertos aspectos del procesamiento de APP.

Uno de los mecanismos que podría explicar el efecto del MetS sobre el metabolismo de $A\beta$ es el incremento de los niveles de cortisol inducido por el estrés metabólico. Se ha demostrado que niveles elevados de cortisol en combinación con concentraciones anormales de $A\beta$ 1-42 se asocian con un mayor riesgo de progresión clínica a demencia, lo que podría estar vinculado a una alteración en el metabolismo del péptido amiloide (Udeh-Momoh et al., 2019). Este hallazgo refuerza la hipótesis de que el MetS, al alterar múltiples rutas moleculares, contribuye al desarrollo y agravamiento de la patología tipo Alzheimer.

En conjunto estos resultados permiten proponer que tanto el MetS como la presencia de $A\beta$ 1-42 incrementan la expresión y fosforilación de APP, favoreciendo su procesamiento amiloidogénico y en consecuencia la producción de $A\beta$ 1-42.



Cuando ambas condiciones están presentes, estos efectos se potencian, sugiriendo un mecanismo patológico sinérgico que agrava el perfil neurodegenerativo observado en la EA.

En adición a lo previamente mencionado, diversos estudios han demostrado que las alteraciones en la concentración y señalización de la insulina impactan negativamente en la estructura y función de las neuronas del sistema límbico, particularmente de regiones como el hipocampo y la corteza cerebral (Ahn et al., 2016; Blázquez et al., 2014; A. B. Kim & Arvanitakis, 2023b). Las cuales son regiones cerebrales clave para el aprendizaje y la memoria (Fernández & Morris, 2018; Slotnick, 2022). Por este motivo decidimos evaluar el daño neuronal en los tres grupos experimentales.

Nuestros resultados del análisis comparativo evidenciaron una marcada neurodegeneración en los tres grupos experimentales en comparación con el grupo control. Caracterizada por alteraciones morfológicas típicas de daño neuronal, como núcleos hipercromáticos, espongirosis, lesiones eosinofílicas y cambios en la forma y tamaño celular. Este daño fue particularmente notorio en las regiones CA1 y CA3, sugiriendo una alta vulnerabilidad de estas regiones hipocampales a la neurodegeneración.

Cabe destacar que el grupo HCD mostró un patrón de daño comparable al del grupo A β 1-42, lo que indica que el MetS por sí solo puede inducir un deterioro neuronal de magnitud similar al inducido por la acumulación de A β . Además, el grupo HCD+A β 1-42 presentó un agravamiento de las alteraciones estructurales, lo que sugiere un efecto sinérgico o potenciador entre la disfunción metabólica inducida por la dieta hiperglúcida y la toxicidad amiloide.



Este daño podría estar mediado en parte por la acción neurotóxica del A β 1-42 y sus agregados, los cuales inducen una respuesta oxidativa exacerbada. Entre los mecanismos asociados se encuentran la peroxidación lipídica, la consecuente producción de 4-hidroxinonal y la disfunción de enzimas de transporte iónico como la Na⁺/K⁺ ATPasa y la Ca²⁺ ATPasa, lo que conduce a un desequilibrio iónico y a la disrupción de la homeostasis celular (Fanlo-Ucar et al., 2024) . Además, se ha documentado una reducción en la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa, así como una disminución de antioxidantes endógenos como el 17 β -estradiol, la vitamina E y la melatonina (Azargoonjahromi, 2024; Fanlo-Ucar et al., 2024).

Paralelamente, diversos ensayos han demostrado que el A β 1-42 puede inducir procesos apoptóticos al reducir la expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y aumentar la expresión de proteínas proapoptóticas como Bax (Muñoz López, 2001). Esta activación del eje proapoptótico puede estar acompañada de mecanismos compensatorios de defensa celular.

Se ha observado que la exposición a A β puede inducir la translocación del factor de transcripción NF-kB al núcleo, promoviendo la expresión de genes involucrados en la respuesta celular al estrés, así como un aumento en la expresión de proteínas citoprotectoras como la hemoxygenasa-1 (HO-1) (Kaltschmidt et al., 1997; Kitamura et al., 1997). Esta proteína ha sido implicada en la protección neuronal frente a condiciones críticas como isquemia y estrés oxidativo, lo que podría representar una vía adaptativa de defensa en condiciones neurotóxicas.

En cuanto al modelo de MetS, el daño celular observado podría explicarse a través de múltiples mecanismos interrelacionados, incluyendo el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la peroxidación lipídica, la pérdida de integridad sináptica y la muerte neuronal (Diaz et al., 2018b; Treviño et al., 2015, 2017).



Estos cambios son consecuencia directa del impacto del ambiente hipercalórico inducido por la dieta hiperglúcida, que altera el microambiente cerebral y favorece un estado prooxidante y proinflamatorio.

Además, la respuesta inflamatoria crónica asociada al MetS podría promover la activación de receptores tipo toll (TLR) y del receptor p75NTR en el sistema nervioso central, al reconocer señales de daño celular. Esto podría conducir a un incremento en la producción de pro-neurotrofinas como pro-BDNF y pro-NGF y a la activación de receptores sortilina. Lo que a su vez contribuiría a una disminución en las neurotrofinas funcionales (BDNF, Nt-3, Nt-4/5 y β -NGF) (Hachiya et al., 2022). Esta alteración compromete gravemente la activación de rutas de señalización fundamentales para la supervivencia neuronal como PI3K/AKT, MAPK/ERK y PLC- γ , desencadenando procesos degenerativos.

En conjunto estos hallazgos indican que tanto el MetS como la exposición a A β 1-42 inducen un daño estructural significativo a nivel hipocampal. No obstante, la combinación de ambas condiciones parece exacerbar el deterioro neuronal, lo cual podría explicarse por la activación simultánea y sostenida de mecanismos prooxidantes, proinflamatorios y proapoptóticos. Este perfil de daño sinérgico podría representar una vía clave mediante el cual el MetS actúa como factor de riesgo y acelerador de la neurodegeneración tipo Alzheimer.

Finalmente, nuestros resultados obtenidos a través de las pruebas conductuales refuerzan la evidencia previa de que la disfunción metabólica inducida por el consumo crónico de dietas hiperglúcidas tiene un impacto negativo sobre funciones cognitivas complejas, particularmente la memoria. El establecimiento del modelo con MetS y A β permitió evaluar de manera integral los efectos neuroconductuales derivados de estos factores.



En la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NORT) se observó que, si bien no se encontraron diferencias significativas en la actividad motora y en la capacidad para reconocer objetos similares entre los grupos, los índices de discriminación de memoria a corto y largo plazo se vieron significativamente reducidos en todos los grupos experimentales en comparación con el grupo control. Esta disminución, especialmente atenuada en el grupo HCD+ A β 1-42 indica una alteración en los procesos de consolidación y recuperación de la memoria, lo cual podría estar relacionado con la disfunción sináptica e hipocampal previamente documentada en este modelo.

El déficit observado en la memoria a corto plazo sugiere que tanto el MetS como la exposición a A β 1-42 comprometen la capacidad del sistema nervioso para procesar e integrar información nueva. Mientras que la disminución aún más pronunciada en la memoria a largo plazo, particularmente en el grupo HCD+A β 1-42, apunta a una alteración en los mecanismos neurobiológicos implicados en la consolidación de la memoria. Posiblemente mediados por disrupciones en la plasticidad sináptica, alteraciones neuroquímicas y daño estructural en regiones clave como el hipocampo.

Estos hallazgos coinciden con estudios previos que han demostrado que dietas hipercalóricas ricas en carbohidratos de carbono simples y grasas saturadas inducen alteraciones en los neurotransmisores como el glutamato, la dopamina, la serotonina y el GABA, afectando la función neuronal en regiones como hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal (Cen et al., 2024b; Labban et al., 2020; Saltiel & Olefsky, 2017; Twarowski & Herbet, 2023). Específicamente, se ha documentado un incremento en los niveles de glutamato y dopamina, junto con una disminución de serotonina, condiciones que favorecen un microambiente cerebral excitotóxico e inflamatorio, asociado con deterioro cognitivo y alteraciones conductuales.



En conjunto los resultados obtenidos fortalecen la hipótesis de que el MetS por sí solo o en combinación con el A β 1-42 afecta negativamente la función cognitiva, específicamente la memoria a través de mecanismos moleculares y celulares convergentes. La exacerbación del deterioro cognitivo observada en el grupo HCD+A β 1-42 sugiere un efecto sinérgico entre la disfunción metabólica y la toxicidad amiloide, lo cual podría representar una vía patogénica relevante en la progresión de la EA.

En conjunto los hallazgos obtenidos en el presente estudio evidencian que el MetS inducido por dieta hiperglúcida promueve una cascada de eventos fisiopatológicos asociados a la EA, como la hiperfosforilación de tau y APP, el aumento en la producción de A β 1-42, el daño neuroestructural hipocampal y el deterioro de las funciones cognitivas. La coexistencia de este entorno metabólico con la presencia exógena de A β 1-42 exagera dichas alteraciones mediante mecanismos convergentes, tales como la activación sostenida de vías proinflamatorias, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteración en el equilibrio neurotrófico y pérdida de la señalización sináptica, lo que conlleva a un fenotipo neurodegenerativo más severo. Estos hallazgos refuerzan la noción de que la disfunción metabólica constituye un elemento etiopatogénico clave en la progresión de trastornos neurodegenerativos y posicionan al MetS como un modulador crítico de la vulnerabilidad cerebral frente la toxicidad amiloidogénica ([Figura 25](#)).



“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”



Síndrome Metabólico

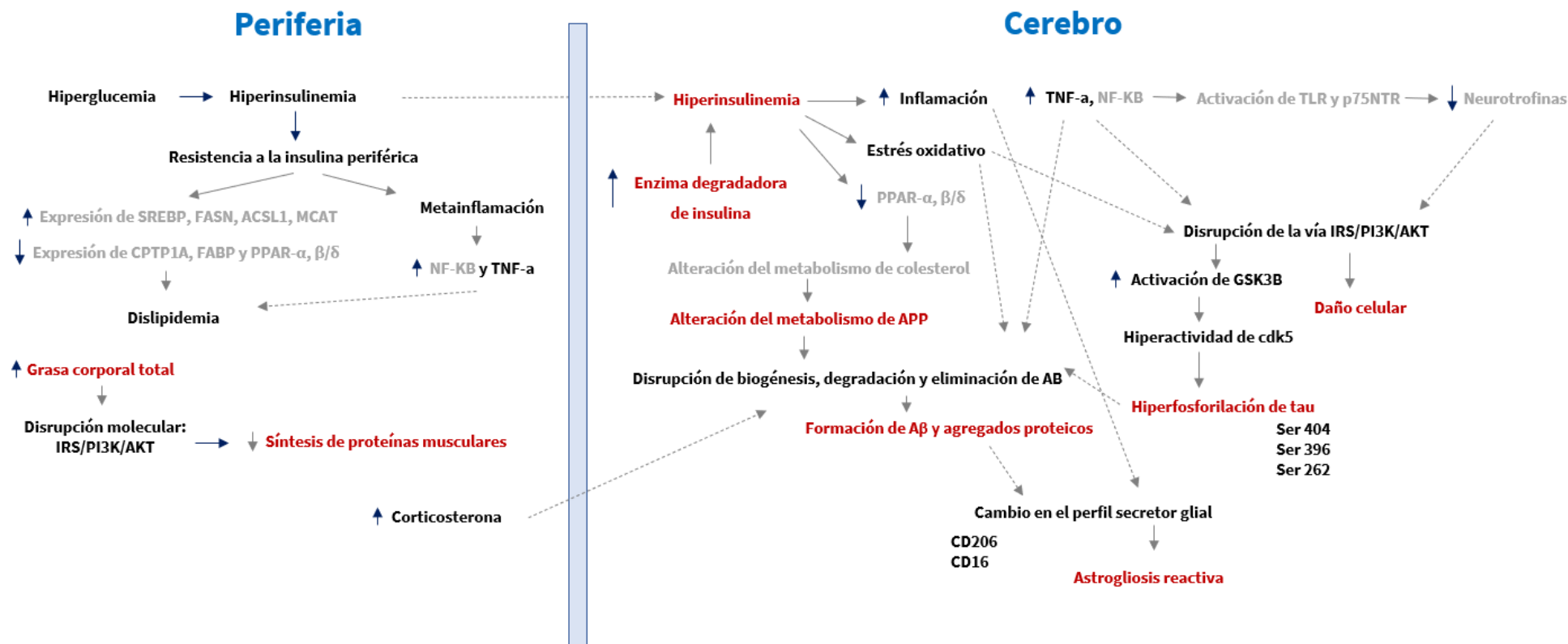


Figura 25. Diagrama integrador de mecanismos implicados en el desarrollo de neurodegeneración tipo Alzheimer por MetS. El MetS inducido por dieta hiperglúcida promueve la hiperfosforilación de tau y APP, el aumento de Aβ, el daño neuroestructural hipocampal y el deterioro de las funciones cognitivas. La coexistencia de este entorno metabólico con la presencia exógena de Aβ 1-42 exacerba dichas alteraciones mediante mecanismos convergentes, tales como la activación sostenida de vías proinflamatorias, estrés oxidativo, alteración en el equilibrio neurotrófico y pérdida de la señalización sináptica, lo que conlleva a un fenotipo neurodegenerativo más severo. Estos hallazgos refuerzan la noción de que la disfunción metabólica constituye un elemento etiopatogénico clave en la progresión de trastornos neurodegenerativos y posicionan al MetS como un modulador crítico de la vulnerabilidad cerebral frente la toxicidad amiloidogénica.



11. CONCLUSIONES

1. El MetS inducido por la ingesta crónica de una dieta hiperglúcida no modifica la relación peso talla, pero sí la composición corporal, favoreciendo principalmente una pérdida de masa libre de grasa.
2. El MetS favorece un daño en la estructura de células hipocampales similar al ocasionado por el péptido A β 1-42, caracterizado espongiosis, lesiones eosinofílicas y núcleos hipercromáticos.
3. La ingesta crónica de dietas hiperglúcidas exacerbaban la neurotoxicidad del péptido A β en hipocampo.
4. El MetS favorece la fosforilación de APP (Thr668) y de la proteína Tau (Ser404, Ser396 y Ser262), lo que asocia con la alteración en el metabolismo de síntesis de A β y la hiperfosforilación patológica de tau respectivamente. En consecuencia, conduce a la formación de precursores de placas neuríticas y marañas neurofibrilares.
5. El MetS genera una respuesta proinflamatoria mediada por astrocitos a nivel hipocampal, lo que podría contribuir al daño neurodegenerativo.
6. El MetS induce hiperinsulinemia cerebral y una disminución de la EDI, lo que se asocia con un deterioro en la degradación de A β 1-42 y un aumento en la respuesta neurotóxica.



12. PERSPECTIVAS.

Para dar continuidad al proyecto y estudiar con mayor profundidad los mecanismos implicados en la neurodegeneración de la EA inducida por el MetS, se propone analizar la expresión y síntesis de marcadores patológicos característicos de la EA, tales como la proteína precursora amiloide (APP), la β -secretasa (BACE1) y la proteína tau en su forma fosforilada. Estos análisis permitirán dilucidar el impacto del MetS sobre los procesos de amiloidogénesis, fosforilación aberrante de proteínas y deterioro neuronal.

Adicionalmente, se plantea examinar a detalle la vía de señalización de la insulina IRS/PI3K/AKT enfocándose en su relación con la síntesis del péptido A β y la fosforilación patológica de tau. Para ello, se propone evaluar la actividad intrínseca tirosina cinasa del receptor de insulina y su distribución subcelular, así como la fosforilación inhibitoria de IRS y AKT. Así mismo, se propone analizar mediadores de estrés celular y neuroinflamación como IKB, TNF- α y JNK, junto con las concentraciones intracelulares de calcio, dada su implicación en la disfunción sináptica y la muerte neuronal.

Para llevar a cabo estos objetivos y caracterizar los cambios moleculares y estructurales se propone realizar la evaluación mediante Western blot, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, RT-qPCR y microscopía confocal. Así mismo, se plantea el uso de ensayos funcionales para evaluar neurogénesis (DCX y BrdU) y pruebas conductuales (NORT y Laberinto acuático de Morris) para correlacionar los cambios metabólicos con alteraciones funcionales.



13. BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal, R., Reno, C. M., Sharma, S., Christensen, C., Huang, Y., & Fisher, S. J. (2021). Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 321(1), E156–E163. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00642.2020>
- Ahn, J.-H., So, S.-P., Kim, N.-Y., Kim, H.-J., Yoon, S.-Y., & Kim, D.-H. (2016). c-Jun N-terminal Kinase (JNK) induces phosphorylation of amyloid precursor protein (APP) at Thr668, in okadaic acid-induced neurodegeneration. *BMB Reports*, 49(7), 376–381. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2016.49.7.246>
- Akhtar, A., & Sah, S. P. (2020a). Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer’s disease. *Neurochemistry International*, 135, 104707. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104707>
- Akhtar, A., & Sah, S. P. (2020b). Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer’s disease. *Neurochemistry International*, 135, 104707. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104707>
- Al Dubayee, M. S., Alayed, H., Almansour, R., Alqaoud, N., Alnamlah, R., Obeid, D., Alshahrani, A., Zahra, M. M., Nasr, A., Al-Bawab, A., & Aljada, A. (2018). Differential Expression of Human Peripheral Mononuclear Cells Phenotype Markers in Type 2 Diabetic Patients and Type 2 Diabetic Patients on Metformin. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00537>
- Al-Onaizi, M., Braysh, K., Alkafeef, S. S., Altarrah, D., Dannoos, S., Alasousi, D., Adel, H., Al-Ajmi, M., Kandari, A., Najem, R., Nizam, R., Williams, M. R., John, S., Thanaraj, T. A., Ahmad, R., Al-Hussaini, H., Al-Mulla, F., & Alzaid, F. (2024). Glucose intolerance induces anxiety-like behaviors independent of obesity and insulin resistance in a novel model of nutritional metabolic stress. *Nutritional Neuroscience*, 27(10), 1143–1161. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2024.2310419>
- Ambroselli, D., Masciulli, F., Romano, E., Catanzaro, G., Besharat, Z. M., Massari, M. C., Ferretti, E., Migliaccio, S., Izzo, L., Ritieni, A., Grosso, M., Formichi, C., Dotta, F., Frigerio, F., Barbiera, E., Giusti, A. M., Ingallina, C., & Mannina, L. (2023). New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/nu15030640>
- Amin, S. N., Younan, S. M., Youssef, M. F., Rashed, L. A., & Mohamady, I. (2013). A histological and functional study on hippocampal formation of normal and diabetic rats. *F1000Research*, 2, 151. <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-151.v1>
- Ando, K., Oishi, M., Takeda, S., Iijima, K., Isohara, T., Nairn, A. C., Kirino, Y., Greengard, P., & Suzuki, T. (1999a). Role of Phosphorylation of Alzheimer’s Amyloid Precursor Protein during Neuronal Differentiation. *The Journal of Neuroscience*, 19(11), 4421–4427. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-11-04421.1999>
- Ando, K., Oishi, M., Takeda, S., Iijima, K., Isohara, T., Nairn, A. C., Kirino, Y., Greengard, P., & Suzuki, T. (1999b). Role of Phosphorylation of Alzheimer’s Amyloid Precursor Protein during Neuronal Differentiation. *The Journal of Neuroscience*, 19(11), 4421–4427. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-11-04421.1999>



- Angelico, F., Baratta, F., Coronati, M., Ferro, D., & Del Ben, M. (2023). Diet and metabolic syndrome: a narrative review. *Internal and Emergency Medicine*, 18(4), 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03226-7>
- Anne Jämsä. (2007). *In vitro modelling of tau phosphorylating kinases: emphasis of Cdk5*. Karolinska Institutet.
- Araki, W. (2015a). Amyloid beta-protein and lipid rafts focused on biogenesis and catabolism. *Frontiers in Bioscience*, 20(2), 4311. <https://doi.org/10.2741/4311>
- Araki, W. (2015b). Amyloid beta-protein and lipid rafts focused on biogenesis and catabolism. *Frontiers in Bioscience*, 20(2), 4311. <https://doi.org/10.2741/4311>
- Armani, A., Berry, A., Cirulli, F., & Caprio, M. (2017). Molecular mechanisms underlying metabolic syndrome: the expanding role of the adipocyte. *The FASEB Journal*, 31(10), 4240–4255. <https://doi.org/10.1096/fj.201601125RRR>
- Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H.-Y., Ahima, R. S., Craft, S., Gandy, S., Buettner, C., Stoeckel, L. E., Holtzman, D. M., & Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, 14(3), 168–181. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.185>
- Ascaso, J. F., González-Santos, P., Hernández Mijares, A., Mangas, A., Masana, L., Millan, J., Pallardo, L. F., Pedro-Botet, J., Pérez-Jiménez, F., Pintó, X., Plaza, I., Rubiés, J., & Zúñiga, M. (2006). Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 18(6), 244–260. [https://doi.org/10.1016/S0214-9168\(06\)73697-X](https://doi.org/10.1016/S0214-9168(06)73697-X)
- Azargoonjahromi, A. (2024). The duality of amyloid- β : its role in normal and Alzheimer’s disease states. *Molecular Brain*, 17(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13041-024-01118-1>
- Babio, N., Sorlí, M., Bulló, M., Basora, J., Ibarrola-Jurado, N., Fernández-Ballart, J., Martínez-González, M. A., Serra-Majem, L., González-Pérez, R., & Salas-Salvadó, J. (2012). Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: Cross-sectional and 1-year follow-up assessment. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(3), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.06.011>
- Baltissen, D., Bold, C. S., Rehra, L., Banićević, M., Fricke, J., Just, J., Ludewig, S., Buchholz, C. J., Korte, M., & Müller, U. C. (2023). APPs α rescues CDK5 and GSK3 β dysregulation and restores normal spine density in Tau transgenic mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1106176>
- Banks, W. A., & Kastin, A. J. (1998). Differential Permeability of the Blood–Brain Barrier to Two Pancreatic Peptides: Insulin and Amylin. *Peptides*, 19(5), 883–889. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(98\)00018-7](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(98)00018-7)
- Banks, W. A., Owen, J. B., & Erickson, M. A. (2012). Insulin in the brain: There and back again. *Pharmacology & Therapeutics*, 136(1), 82–93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
- Bastarrachea, R. A., L.-M. H., M.-D. I., K. J. J., L.-A. J. C., & C. A. G. (2005). *El receptor de insulina como objetivo farmacogenómico: potenciando su señalización intracelular*.
- Bernal, I. M. (2005). Psicobiología del aprendizaje y la memoria NATURALEZA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA. *Cuadernos de Información y Comunicación*.
- Bernstein, H.-G., Ansorge, S., Riederer, P., Reiser, M., Frölich, L., & Bogerts, B. (1999). Insulin-



- degrading enzyme in the Alzheimer's disease brain: prominent localization in neurons and senile plaques. *Neuroscience Letters*, 263(2–3), 161–164. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00135-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00135-4)
- Bettcher, B. M., Tansey, M. G., Dorothée, G., & Heneka, M. T. (2021). Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease — a research prospectus. *Nature Reviews Neurology*, 17(11), 689–701. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00549-x>
- Blázquez, E., Velázquez, E., Hurtado-Carneiro, V., & Ruiz-Albusac, J. M. (2014). Insulin in the Brain: Its Pathophysiological Implications for States Related with Central Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Endocrinology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
- Bomfim, T. R., Forny-Germano, L., Sathler, L. B., Brito-Moreira, J., Houzel, J.-C., Decker, H., Silverman, M. A., Kazi, H., Melo, H. M., McClean, P. L., Holscher, C., Arnold, S. E., Talbot, K., Klein, W. L., Munoz, D. P., Ferreira, S. T., & De Felice, F. G. (2012a). An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1339–1353. <https://doi.org/10.1172/JCI57256>
- Bomfim, T. R., Forny-Germano, L., Sathler, L. B., Brito-Moreira, J., Houzel, J.-C., Decker, H., Silverman, M. A., Kazi, H., Melo, H. M., McClean, P. L., Holscher, C., Arnold, S. E., Talbot, K., Klein, W. L., Munoz, D. P., Ferreira, S. T., & De Felice, F. G. (2012b). An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1339–1353. <https://doi.org/10.1172/JCI57256>
- Boucher, J., Kleinridders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(1), a009191–a009191. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
- Brunner, C., Korostelev, M., Raja, S., Montaldo, G., Urban, A., & Baron, J.-C. (2018). Evidence from functional ultrasound imaging of enhanced contralesional microvascular response to somatosensory stimulation in acute middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats: A marker of ultra-early network reorganization? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(10), 1690–1700. <https://doi.org/10.1177/0271678X18786359>
- Bulloj, A., Leal, M. C., Surace, E. I., Zhang, X., Xu, H., Ledesma, M. D., Castaño, E. M., & Morelli, L. (2008). Detergent resistant membrane-associated IDE in brain tissue and cultured cells: Relevance to A β and insulin degradation. *Molecular Neurodegeneration*, 3(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-3-22>
- Cai, Y., Liu, J., Wang, B., Sun, M., & Yang, H. (2022). Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, 13, 856376. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856376>
- Caporaso, G. L., Gandy, S. E., Buxbaum, J. D., Ramabhadran, T. V., & Greengard, P. (1992). Protein phosphorylation regulates secretion of Alzheimer beta/A4 amyloid precursor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(7), 3055–3059. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.7.3055>
- Cen, M., Song, L., Fu, X., Gao, X., Zuo, Q., & Wu, J. (2024a). Associations between metabolic syndrome and anxiety, and the mediating role of inflammation: Findings from the UK Biobank. *Brain, Behavior, and Immunity*, 116, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.11.019>



- Cen, M., Song, L., Fu, X., Gao, X., Zuo, Q., & Wu, J. (2024b). Associations between metabolic syndrome and anxiety, and the mediating role of inflammation: Findings from the UK Biobank. *Brain, Behavior, and Immunity*, *116*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.11.019>
- Chauhan, N. B., Siegel, G. J., & Feinstein, D. L. (2005). Propentofylline attenuates tau hyperphosphorylation in Alzheimer's Swedish mutant model Tg2576. *Neuropharmacology*, *48*(1), 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.09.014>
- Chauhan, N., Paliwal, S., Jain, S., Verma, K., Paliwal, S., & Sharma, S. (2022). GSK-3 β and its Inhibitors in Alzheimer's Disease: A Recent Update. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, *22*(22), 2881–2895. <https://doi.org/10.2174/1389557522666220420094317>
- Chen, W., Cai, W., Hoover, B., & Kahn, C. R. (2022). Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases. *Trends in Neurosciences*, *45*(5), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.001>
- Cole, G. M., & Frautschy, S. A. (2007). The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's Disease. *Experimental Gerontology*, *42*(1–2), 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.08.009>
- Comrie, A. E., Frank, L. M., & Kay, K. (2022). Imagination as a fundamental function of the hippocampus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *377*(1866). <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0336>
- Craft, S. (2005). Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: Age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiology of Aging*, *26*(1), 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.021>
- Craft, S., Asthana, S., Cook, D. G., Baker, L. D., Cherrier, M., Purganan, K., Wait, C., Petrova, A., Latendresse, S., Watson, G. S., Newcomer, J. W., Schellenberg, G. D., & Krohn, A. J. (2003). Insulin dose–response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(6), 809–822. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00087-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00087-2)
- Craft, S., & Stennis Watson, G. (2004). Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *The Lancet Neurology*, *3*(3), 169–178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00681-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00681-7)
- Crocq, M.-A. (2015). A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *17*(3), 319–325. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/macrocq>
- Dash, U. C., Bhol, N. K., Swain, S. K., Samal, R. R., Nayak, P. K., Raina, V., Panda, S. K., Kerry, R. G., Duttaroy, A. K., & Jena, A. B. (2025). Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *15*(1), 15–34. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004>
- De Felice, F. G., Lourenco, M. V., & Ferreira, S. T. (2014). How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia*, *10*(1S). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.004>
- Dewanjee, S., Chakraborty, P., Bhattacharya, H., Chacko, L., Singh, B., Chaudhary, A., Javvaji, K., Pradhan, S. R., Vallamkondu, J., Dey, A., Kalra, R. S., Jha, N. K., Jha, S. K., Reddy, P. H., & Kandimalla, R. (2022). Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*, *193*(Pt 1), 134–157. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032>
- Di Renzo, L., Gualtieri, P., & De Lorenzo, A. (2021). Diet, Nutrition and Chronic Degenerative



- Diseases. *Nutrients*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041372>
- Diaz, A., Escobedo, C., Treviño, S., Chávez, R., Lopez-Lopez, G., Moran, C., Guevara, J., Venegas, B., & Muñoz-Arenas, G. (2018a). Metabolic Syndrome Exacerbates the Recognition Memory Impairment and Oxidative-Inflammatory Response in Rats with an Intrahippocampal Injection of Amyloid Beta 1–42. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1). <https://doi.org/10.1155/2018/1358057>
- Diaz, A., Escobedo, C., Treviño, S., Chávez, R., Lopez-Lopez, G., Moran, C., Guevara, J., Venegas, B., & Muñoz-Arenas, G. (2018b). Metabolic Syndrome Exacerbates the Recognition Memory Impairment and Oxidative-Inflammatory Response in Rats with an Intrahippocampal Injection of Amyloid Beta 1–42. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1). <https://doi.org/10.1155/2018/1358057>
- Doust, Y. V., Sumargo, N., Ziebell, J. M., & Premilovac, D. (2022). Insulin Resistance in the Brain: Evidence Supporting a Role for Inflammation, Reactive Microglia, and the Impact of Biological Sex. *Neuroendocrinology*, 112(11), 1027–1038. <https://doi.org/10.1159/000524059>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M.-O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Engel, T., Lucas, J. J., Gómez-Ramos, P., Moran, M. A., Ávila, J., & Hernández, F. (2006). Coexpression of FTDP-17 tau and GSK-3 β in transgenic mice induce tau polymerization and neurodegeneration. *Neurobiology of Aging*, 27(9), 1258–1268. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.06.010>
- Engin, A. (2024). *The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome: Correlative Clinical Evaluation Based on Phenotypes* (pp. 1–25). https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_1
- Fakhoury, M. (2018). Microglia and Astrocytes in Alzheimer’s Disease: Implications for Therapy. *Current Neuropharmacology*, 16(5), 508–518. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170720095240>
- Fanlo-Ucar, H., Picón-Pagès, P., Herrera-Fernández, V., Ill-Raga, G., & Muñoz, F. J. (2024). The Dual Role of Amyloid Beta-Peptide in Oxidative Stress and Inflammation: Unveiling Their Connections in Alzheimer’s Disease Etiopathology. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/antiox13101208>
- Feng, J., Lu, S., Ou, B., Liu, Q., Dai, J., Ji, C., Zhou, H., Huang, H., & Ma, Y. (2020). The Role of JNK Signaling Pathway in Obesity-Driven Insulin Resistance. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 1399–1406. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S236127>
- Fernández, G., & Morris, R. G. M. (2018). Memory, Novelty and Prior Knowledge. *Trends in Neurosciences*, 41(10), 654–659. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.08.006>
- Font de Mora Saínz, J., & Burks, D. (2001). Las rutas de señales de la insulina: mecanismos de integración de la homeostasis energética y la reproducción. *Endocrinología y Nutrición*, 48(10), 295–302. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(01\)74412-9](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(01)74412-9)
- Frölich, L., Blum-Degen, D., Bernstein, H.-G., Engelsberger, S., Humrich, J., Laufer, S., Muschner, D., Thalheimer, A., Türk, A., Hoyer, S., Zöchling, R., Boissl, K. W., Jellinger, K., & Riederer, P.



- (1998). Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 105(4), 423. <https://doi.org/10.1007/s007020050068>
- Fuentes, E., Venegas, B., Muñoz-Arenas, G., Moran, C., Vazquez-Roque, R. A., Flores, G., Treviño, S., Diaz, A., & Guevara, J. (2023). High-carbohydrate and fat diet consumption causes metabolic deterioration, neuronal damage, and loss of recognition memory in rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 129. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102237>
- Gambini, J., & Stromsnes, K. (2022). Oxidative Stress and Inflammation: From Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Biomedicines*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040753>
- Gao, Q., Wang, J., Ren, L., Cheng, Y., Lin, Z., Li, X.-G., & Sun, H. (2021). Investigations on the influence of energy source on time-dependent hormesis: A case study of sulfadoxine to *Aliivibrio fischeri* in different cultivation systems. *The Science of the Total Environment*, 775, 145877. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145877>
- Gilani, A., Stoll, L., Homan, E. A., & Lo, J. C. (2024). Adipose Signals Regulating Distal Organ Health and Disease. *Diabetes*, 73(2), 169–177. <https://doi.org/10.2337/dbi23-0005>
- Gluvic, Z., Zaric, B., Resanovic, I., Obradovic, M., Mitrovic, A., Radak, D., & Isenovic, E. (2016a). Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Current Vascular Pharmacology*, 15(1), 30–39. <https://doi.org/10.2174/1570161114666161007164510>
- Gluvic, Z., Zaric, B., Resanovic, I., Obradovic, M., Mitrovic, A., Radak, D., & Isenovic, E. (2016b). Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Current Vascular Pharmacology*, 15(1), 30–39. <https://doi.org/10.2174/1570161114666161007164510>
- Goldstein-Piekarski, A. N., Ball, T. M., Samara, Z., Staveland, B. R., Keller, A. S., Fleming, S. L., Grisanzio, K. A., Holt-Gosselin, B., Stetz, P., Ma, J., & Williams, L. M. (2022). Mapping Neural Circuit Biotypes to Symptoms and Behavioral Dimensions of Depression and Anxiety. *Biological Psychiatry*, 91(6), 561–571. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.06.024>
- Gonzalez-Ortiz, F., Turton, M., Kac, P. R., Smirnov, D., Premi, E., Ghidoni, R., Benussi, L., Cantoni, V., Saraceno, C., Rivolta, J., Ashton, N. J., Borroni, B., Galasko, D., Harrison, P., Zetterberg, H., Blennow, K., & Karikari, T. K. (2023). Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. *Brain*, 146(3), 1152–1165. <https://doi.org/10.1093/brain/awac407>
- Goossens, G. H. (2017). The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity Facts*, 10(3), 207–215. <https://doi.org/10.1159/000471488>
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *Journal of Endocrinology*, 220(2), T1–T23. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327>
- Guo, Y., Zhu, X., Zeng, M., Qi, L., Tang, X., Wang, D., Zhang, M., Xie, Y., Li, H., Yang, X., & Chen, D. (2021). A diet high in sugar and fat influences neurotransmitter metabolism and then affects brain function by altering the gut microbiota. *Translational Psychiatry*, 11(1), 328. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01443-2>
- Gupta, R., Khan, R., & Cortes, C. J. (2021). Forgot to Exercise? Exercise Derived Circulating Myokines in Alzheimer's Disease: A Perspective. *Frontiers in Neurology*, 12, 649452. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.649452>
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gaceta Medica de Mexico*, 153(2), 214–228.



- Hachiya, R., Tanaka, M., Itoh, M., & Suganami, T. (2022). Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflammation and Regeneration*, 42(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00198-7>
- Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., Villemagne, V. L., Aisen, P., Vendruscolo, M., Iwatsubo, T., Masters, C. L., Cho, M., Lannfelt, L., Cummings, J. L., & Vergallo, A. (2021). The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*, 26(10), 5481–5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>
- Hamzé, R., Delangre, E., Tolu, S., Moreau, M., Janel, N., Bailbé, D., & Movassat, J. (2022). Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23). <https://doi.org/10.3390/ijms232315287>
- Harrison, S., Couture, P., & Lamarche, B. (2020). Diet Quality, Saturated Fat and Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113232>
- Harvey, L. D., Yin, Y., Attarwala, I. Y., Begum, G., Deng, J., Yan, H. Q., Dixon, C. E., & Sun, D. (2015). Administration of DHA Reduces Endoplasmic Reticulum Stress-Associated Inflammation and Alters Microglial or Macrophage Activation in Traumatic Brain Injury. *ASN Neuro*, 7(6). <https://doi.org/10.1177/1759091415618969>
- Hayden, E. Y., & Teplow, D. B. (2013). Amyloid β -protein oligomers and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(6), 60. <https://doi.org/10.1186/alzrt226>
- Heras SD, A. C. (2009). Señalización por insulina en el cerebro y su participación en la enfermedad de Alzheimer. *El Residente*, 4(3), 117–125.
- Hernández, F., Ferrer, I., Pérez, M., Zabala, J. C., del Rio, J. A., & Avila, J. (2023). Tau Aggregation. *Neuroscience*, 518, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.04.024>
- Hicks, D. A., Nalivaeva, N. N., & Turner, A. J. (2012). Lipid Rafts and Alzheimer's Disease: Protein-Lipid Interactions and Perturbation of Signaling. *Frontiers in Physiology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00189>
- Home, P. (2021). The evolution of insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 175, 108816. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108816>
- Hooper, C., Killick, R., & Lovestone, S. (2008). The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 104(6), 1433–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x>
- Hoyer, S. (1998). Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *Journal of Neural Transmission*, 105(4), 415. <https://doi.org/10.1007/s007020050067>
- Iijima, K., Ando, K., Takeda, S., Satoh, Y., Seki, T., Itohara, S., Greengard, P., Kirino, Y., Nairn, A. C., & Suzuki, T. (2000). Neuron-Specific Phosphorylation of Alzheimer's β -Amyloid Precursor Protein by Cyclin-Dependent Kinase 5. *Journal of Neurochemistry*, 75(3), 1085–1091. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0751085.x>
- Iijima, K., Gatt, A., & Iijima-Ando, K. (2010). Tau Ser262 phosphorylation is critical for A β 42-induced tau toxicity in a transgenic Drosophila model of Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 19(15), 2947–2957. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq200>
- Imahori, K., & Uchida, T. (1997a). Physiology and pathology of tau protein kinases in relation to Alzheimer's disease. *Journal of Biochemistry*, 121(2), 179–188.
- Imahori, K., & Uchida, T. (1997b). Physiology and pathology of tau protein kinases in relation to Alzheimer's disease. *Journal of Biochemistry*, 121(2), 179–188.



- Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*, *11*(11), 2704. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
- Jagua, A., Marín, R. A., Granados, L. A., & Ávila, V. (2008). *Insulina cerebral* (Vol. 39). Enero-Marzo.
- Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., & Ramírez, M. J. (2021). Biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, *2*(1), 27–37. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0090>
- Julibert, A., Bibiloni, M. D. M., Mateos, D., Angullo, E., & Tur, J. A. (2019). Dietary Fat Intake and Metabolic Syndrome in Older Adults. *Nutrients*, *11*(8). <https://doi.org/10.3390/nu11081901>
- Kaltschmidt, B., Uherek, M., Volk, B., Baeuerle, P. A., & Kaltschmidt, C. (1997). Transcription factor NF-kappaB is activated in primary neurons by amyloid beta peptides and in neurons surrounding early plaques from patients with Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(6), 2642–2647. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2642>
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The Molecular and Systems Biology of Memory. *Cell*, *157*(1), 163–186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
- Kciuk, M., Kruczkowska, W., Gałęziewska, J., Wanke, K., Kałuzińska-Kołat, Ż., Aleksandrowicz, M., & Kontek, R. (2024). Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Understanding the Link and Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(22). <https://doi.org/10.3390/ijms252211955>
- Kellar, D., & Craft, S. (2020). Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, *19*(9), 758–766. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
- Khalid, M., Alkaabi, J., Khan, M. A. B., & Adem, A. (2021). Insulin Signal Transduction Perturbations in Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22168590>
- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, *18*(11), 1106–1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- Kim, A. B., & Arvanitakis, Z. (2023a). Insulin resistance, cognition, and Alzheimer disease. *Obesity*, *31*(6), 1486–1498. <https://doi.org/10.1002/oby.23761>
- Kim, A. B., & Arvanitakis, Z. (2023b). Insulin resistance, cognition, and Alzheimer disease. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *31*(6), 1486–1498. <https://doi.org/10.1002/oby.23761>
- Kim, B., Backus, C., Oh, S., Hayes, J. M., & Feldman, E. L. (2009). Increased Tau Phosphorylation and Cleavage in Mouse Models of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinology*, *150*(12), 5294–5301. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0695>
- Kimura, T., Ishiguro, K., & Hisanaga, S. (2014). Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00065>
- Kitamura, Y., Shimohama, S., Ota, T., Matsuoka, Y., Nomura, Y., & Taniguchi, T. (1997). Alteration of transcription factors NF-kappaB and STAT1 in Alzheimer's disease brains. *Neuroscience Letters*, *237*(1), 17–20. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00797-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00797-0)
- Kleinridders, A., Ferris, H. A., Cai, W., & Kahn, C. R. (2014). Insulin Action in Brain Regulates Systemic Metabolism and Brain Function. *Diabetes*, *63*(7), 2232–2243.



- <https://doi.org/10.2337/db14-0568>
- Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., & Häring, H.-U. (2016). Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiological Reviews*, 96(4), 1169–1209. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>
- Kumar, R., Kumar, R., Sharma, N., Khurana, N., Singh, S. K., Satija, S., Mehta, M., & Vyas, M. (2022). Pharmacological evaluation of bromelain in mouse model of Alzheimer’s disease. *NeuroToxicology*, 90, 19–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.02.009>
- Labban, R. S. M., Alfawaz, H., Almnaizel, A. T., Hassan, W. M., Bhat, R. S., Moubayed, N. M., Bjørklund, G., & El-Ansary, A. (2020). High-fat diet-induced obesity and impairment of brain neurotransmitter pool. *Translational Neuroscience*, 11(1), 147–160. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0099>
- Landrieu, I., Leroy, A., Smet-Nocca, C., Huvent, I., Amniai, L., Hamdane, M., Sibille, N., Buée, L., Wieruszeski, J.-M., & Lippens, G. (2010). NMR spectroscopy of the neuronal tau protein: normal function and implication in Alzheimer’s disease. *Biochemical Society Transactions*, 38(4), 1006–1011. <https://doi.org/10.1042/BST0381006>
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer’s disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- Lauretti, E., Dincer, O., & Praticò, D. (2020). Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer’s disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1867(5), 118664. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118664>
- Lee, J.-H., & Lee, J. (2022). Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Its Role in Pancreatic β -Cell Dysfunction and Senescence in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4843. <https://doi.org/10.3390/ijms23094843>
- Lee, S.-H., Park, S.-Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- Li, M., Chi, X., Wang, Y., Setrerrahmane, S., Xie, W., & Xu, H. (2022). Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 216. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
- Li, T., Hawkes, C., Qureshi, H. Y., Kar, S., & Paudel, H. K. (2006). Cyclin-Dependent Protein Kinase 5 Primes Microtubule-Associated Protein Tau Site-Specifically for Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Biochemistry*, 45(10), 3134–3145. <https://doi.org/10.1021/bi051635j>
- Li, W., Chen, D., Peng, Y., Lu, Z., Kwan, M.-P., & Tse, L. A. (2023). Association Between Metabolic Syndrome and Mortality: Prospective Cohort Study. *JMIR Public Health and Surveillance*, 9, e44073. <https://doi.org/10.2196/44073>
- Lin, Y.-H., Westenbroek, C., Tie, L., Liu, A.-H., Yu, H.-M., Horst, G. J. Ter, & Li, X.-J. (2006). Effects of Glucose, Insulin, and Supernatant from Pancreatic β -cells on Brain–Pancreas Relative Protein in Rat Hippocampus. *Neurochemical Research*, 31(12), 1417–1424. <https://doi.org/10.1007/s11064-006-9193-9>
- Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., & Gong, C.-X. (2002). Involvement of aberrant glycosylation in phosphorylation of tau by cdk5 and GSK-3 β . *FEBS Letters*, 530(1–3), 209–214. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03487-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03487-7)
- Liu, X., Teng, Z., Cui, C., Wang, R., Liu, M., & Zhang, Y. (2014). Amyloid beta-derived diffusible ligands (ADDLs) induce abnormal expression of insulin receptors in rat hippocampal



- neurons. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 52(1), 124–130. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0216-0>
- Liu, Y., Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., & Gong, C.-X. (2008). Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease. *FEBS Letters*, 582(2), 359–364. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.12.035>
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F., & Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- Lu, R., Aziz, N. A., Diers, K., Stöcker, T., Reuter, M., & Breteler, M. M. B. (2021). Insulin resistance accounts for metabolic syndrome-related alterations in brain structure. *Human Brain Mapping*, 42(8), 2434–2444. <https://doi.org/10.1002/hbm.25377>
- Lu, W., Xu, Y., Shao, X., Gao, F., Li, Y., Hu, J., Zuo, Z., Shao, X., Zhou, L., Zhao, Y., & Cen, X. (2015). Uric Acid Produces an Inflammatory Response through Activation of NF- κ B in the Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Scientific Reports*, 5(1), 12144. <https://doi.org/10.1038/srep12144>
- Lucas, J. J. (2001). Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3 β conditional transgenic mice. *The EMBO Journal*, 20(1), 27–39. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.1.27>
- Lund, E. T., McKenna, R., Evans, D. B., Sharma, S. K., & Mathews, W. R. (2001). Characterization of the *in vitro* phosphorylation of human tau by tau protein kinase II (cdk5/p20) using mass spectrometry. *Journal of Neurochemistry*, 76(4), 1221–1232. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00130.x>
- Lutsey, P. L., Steffen, L. M., & Stevens, J. (2008). Dietary Intake and the Development of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, 117(6), 754–761. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716159>
- Maitra, S., & Vincent, B. (2022). Cdk5-p25 as a key element linking amyloid and tau pathologies in Alzheimer’s disease: Mechanisms and possible therapeutic interventions. *Life Sciences*, 308, 120986. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120986>
- Marksteiner, J., & Humpel, C. (2008). Beta-amyloid expression, release and extracellular deposition in aged rat brain slices. *Molecular Psychiatry*, 13(10), 939–952. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002072>
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 81–94. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>
- McNay, E. C., & Pearson-Leary, J. (2020). GluT4: A central player in hippocampal memory and brain insulin resistance. *Experimental Neurology*, 323, 113076. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113076>
- Melnyk, P., Vingtdeux, V., Burlet, S., Eddarkaoui, S., Grosjean, M.-E., Larchanché, P.-E., Hochart, G., Sergheraert, C., Estrella, C., Barrier, M., Poix, V., Plancq, P., Lannoo, C., Hamdane, M., Delacourte, A., Verwaerde, P., Buée, L., & Sergeant, N. (2015). Chloroquine and Chloroquinoline Derivatives as Models for the Design of Modulators of Amyloid Peptide Precursor Metabolism. *ACS Chemical Neuroscience*, 6(4), 559–569. <https://doi.org/10.1021/cn5003013>



“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

- Melo, B. F., Sacramento, J. F., Ribeiro, M. J., Prego, C. S., Correia, M. C., Coelho, J. C., Cunha-Guimaraes, J. P., Rodrigues, T., Martins, I. B., Guarino, M. P., Seíça, R. M., Matafome, P., & Conde, S. V. (2019a). Evaluating the Impact of Different Hypercaloric Diets on Weight Gain, Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and its Comorbidities in Rats. *Nutrients*, *11*(6), 1197. <https://doi.org/10.3390/nu11061197>
- Melo, B. F., Sacramento, J. F., Ribeiro, M. J., Prego, C. S., Correia, M. C., Coelho, J. C., Cunha-Guimaraes, J. P., Rodrigues, T., Martins, I. B., Guarino, M. P., Seíça, R. M., Matafome, P., & Conde, S. V. (2019b). Evaluating the Impact of Different Hypercaloric Diets on Weight Gain, Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and its Comorbidities in Rats. *Nutrients*, *11*(6), 1197. <https://doi.org/10.3390/nu11061197>
- Michailidis, M., Moraitou, D., Tata, D. A., Kalinderi, K., Papamitsou, T., & Papaliagkas, V. (2022). Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(5). <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>
- Milstein, J. L., & Ferris, H. A. (2021). The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Molecular Metabolism*, *52*, 101234. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101234>
- Miners, J. S., Barua, N., Kehoe, P. G., Gill, S., & Love, S. (2011). A β -Degrading Enzymes: Potential for Treatment of Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *70*(11), 944–959. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182345e46>
- Molina-Fernández, R., Picón-Pagès, P., Barranco-Almohalla, A., Crepin, G., Herrera-Fernández, V., García-Elías, A., Fanlo-Ucar, H., Fernández-Busquets, X., García-Ojalvo, J., Oliva, B., & Muñoz, F. J. (2022). Differential regulation of insulin signalling by monomeric and oligomeric amyloid beta-peptide. *Brain Communications*, *4*(5), fcac243. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac243>
- Molteni, R., Barnard, R. J., Ying, Z., Roberts, C. K., & Gómez-Pinilla, F. (2002). A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, *112*(4), 803–814. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00123-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00123-9)
- Monnier, L., Colette, C., & Owens, D. R. (2008). Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is it Important? How to Measure it? *Journal of Diabetes Science and Technology*, *2*(6), 1094–1100. <https://doi.org/10.1177/193229680800200618>
- Morimoto, K., Horio, J., Satoh, H., Sue, L., Beach, T., Arita, S., Tooyama, I., & Konishi, Y. (2011). Expression Profiles of Cytokines in the Brains of Alzheimer's Disease (AD) Patients Compared to the Brains of Non-Demented Patients with and without Increasing AD Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, *25*(1), 59–76. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101815>
- Mroczo, B., Groblewska, M., Litman-Zawadzka, A., Kornhuber, J., & Lewczuk, P. (2018). Amyloid β oligomers (A β O) in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, *125*(2), 177–191. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1820-x>
- Muñoz López, F. J. (2001). El péptido β -amiloide: mecanismos de neurotoxicidad. neuroprotección por antioxidantes y estrógenos. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, *36*(2), 109–116. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(01\)74694-X](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(01)74694-X)
- Muñoz, O. M., Rhodes, C. H., Maezawa, I., Jin, L., Lebrilla, C. B., Harvey, D. J., & Zivkovic, A. M. (2022). Amyloid- β plus cholesterol treatment impairs the ability of microglia to efflux excess cholesterol. *Alzheimer's & Dementia*, *18*(S3). <https://doi.org/10.1002/alz.067436>
- Nakabeppu, Y. (2019). *Origins of Brain Insulin and Its Function* (pp. 1–11).



- https://doi.org/10.1007/978-981-13-3540-2_1
- Nalivaeva, N. N., Beckett, C., Belyaev, N. D., & Turner, A. J. (2012). Are amyloid-degrading enzymes viable therapeutic targets in Alzheimer's disease? *Journal of Neurochemistry*, *120*(s1), 167–185. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07510.x>
- Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., & Giau, V. Van. (2020). Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(9). <https://doi.org/10.3390/ijms21093165>
- Norton, L., Shannon, C., Gastaldelli, A., & DeFronzo, R. A. (2022). Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism*, *129*, 155142. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155142>
- Ojala, J., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., van Groen, T., Tanila, H., & Pirttilä, T. (2009). Expression of interleukin-18 is increased in the brains of Alzheimer's disease patients. *Neurobiology of Aging*, *30*(2), 198–209. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.006>
- Orrego-Cardozo, M., Eugenio Tamayo Alzate, O., Cardozo, O. M., & Alzate, T. O. (2016). *Bases moleculares de la memoria y su relación con el aprendizaje* (Vol. 16).
- Pajak, B., Songin, M., Strosznajder, J. B., & Gajkowska, B. (2009). Alzheimer's disease genetic mutation evokes ultrastructural alterations: Correlation to an intracellular A β deposition and the level of GSK-3 β -P(Y216) phosphorylated form. *NeuroToxicology*, *30*(4), 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.05.008>
- Palacio-Uribe, J., Ocampo-Salgado, C., Sánchez, P., Polanco, J. P., Lopera-Mejía, L., & Duque-Ramírez, M. (2022). Miocinas: su rol en la obesidad y en las enfermedades cardiometabólicas. *Revista Colombiana de Cardiología*, *29*(1). <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M22000121>
- Papassotiropoulos, A., Lütjohann, D., Bagli, M., Locatelli, S., Jessen, F., Buschfort, R., Ptak, U., Björkhem, I., von Bergmann, K., & Heun, R. (2002). 24S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid is elevated in early stages of dementia. *Journal of Psychiatric Research*, *36*(1), 27–32. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(01\)00050-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(01)00050-4)
- Park, S.-C., & Kim, Y.-K. (2020). *Anxiety Disorders in the DSM-5: Changes, Controversies, and Future Directions* (pp. 187–196). https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_12
- Payankulam, S., Raicu, A.-M., & Arnosti, D. N. (2019). Transcriptional Regulation of INSR, the Insulin Receptor Gene. *Genes*, *10*(12). <https://doi.org/10.3390/genes10120984>
- Paydar, M., & Johnson, A. A. (2020). Dietary Intake, Physical Activity and Metabolic Syndrome in African Americans, Hispanics and Whites. *Journal of the National Medical Association*, *112*(2), 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2019.11.005>
- Peng, Y., Yao, S.-Y., Chen, Q., Jin, H., Du, M.-Q., Xue, Y.-H., & Liu, S. (2024). True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside. *Ageing Research Reviews*, *99*, 102383. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102383>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, *98*(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Pouliot, M.-C., Després, J.-P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., Nadeau, A., & Lupien, P. J. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *The American Journal of Cardiology*, *73*(7), 460–468. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90676-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90676-9)
- Rai, M., & Demontis, F. (2016). Systemic Nutrient and Stress Signaling via Myokines and



- Myometabolites. *Annual Review of Physiology*, 78, 85–107. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105305>
- Rai, M., & Demontis, F. (2022). Muscle-to-Brain Signaling Via Myokines and Myometabolites. *Brain Plasticity (Amsterdam, Netherlands)*, 8(1), 43–63. <https://doi.org/10.3233/BPL-210133>
- Ramsden, M., Nyborg, A. C., Murphy, M. P., Chang, L., Stanczyk, F. Z., Golde, T. E., & Pike, C. J. (2003). Androgens modulate β -amyloid levels in male rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 87(4), 1052–1055. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02114.x>
- Requejo-Aguilar, R. (2023). Cdk5 and aberrant cell cycle activation at the core of neurodegeneration. *Neural Regeneration Research*, 18(6), 1186–1190. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.360165>
- Reyes Olivares A., & Plancarte Arellano A. (2008). *BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA**.
- Romani, A., Schürmann, F., Markram, H., & Migliore, M. (2022). *Reconstruction of the Hippocampus* (pp. 261–283). https://doi.org/10.1007/978-3-030-89439-9_11
- Rong, J., Zhang, Z., Peng, X., Li, P., Zhao, T., & Zhong, Y. (2024). Mechanisms of hepatic and renal injury in lipid metabolism disorders in metabolic syndrome. *International Journal of Biological Sciences*, 20(12), 4783–4798. <https://doi.org/10.7150/ijbs.100394>
- Rummel, N. G., & Butterfield, D. A. (2022). Altered Metabolism in Alzheimer Disease Brain: Role of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 36(16–18), 1289–1305. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0177>
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>
- Sánchez-Zúñiga, M. de J., Carrillo-Esper, R., Sánchez-Pérez, H., González-Chávez, A., & Elizondo-Argueta, S. (2020). Circuito insulinérgico cerebral. De las bases a su impacto en la clínica. *Cirugía y Cirujanos*, 88(1). <https://doi.org/10.24875/CIRU.18000572>
- Sarlus, H., & Heneka, M. T. (2017). Microglia in Alzheimer’s disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127(9), 3240–3249. <https://doi.org/10.1172/JCI90606>
- Sayas, C. L., & Ávila, J. (2021). GSK-3 and Tau: A Key Duet in Alzheimer’s Disease. *Cells*, 10(4), 721. <https://doi.org/10.3390/cells10040721>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer’s disease. *Lancet (London, England)*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Schuyler, D. (2016). Anxiety. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. <https://doi.org/10.4088/PCC.16f02039>
- Seaman, D. R. (2002). The diet-induced proinflammatory state: *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 25(3), 168–179. <https://doi.org/10.1067/mmt.2002.122324>
- Sędzikowska, A., & Szablewski, L. (2021). Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer’s Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18). <https://doi.org/10.3390/ijms22189987>
- Shin, B. K., Kang, S., Kim, D. S., & Park, S. (2018). Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer’s disease-induced estrogen deficient rats. *Experimental Biology and Medicine*, 243(4), 334–343. <https://doi.org/10.1177/1535370217751610>



- Singh, A., Ansari, V. A., Mahmood, T., Hasan, S. M., Wasim, R., Maheshwari, S., Akhtar, J., Sheikh, S., & Vishwakarma, V. K. (2024). Targeting Abnormal Tau Phosphorylation for Alzheimer's Therapeutics. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 56(7), 482–488. <https://doi.org/10.1055/a-2238-1384>
- Slotnick, S. D. (2022). The hippocampus and long-term memory. *Cognitive Neuroscience*, 13(3–4), 113–114. <https://doi.org/10.1080/17588928.2022.2128736>
- Solinas, G., & Becattini, B. (2017). JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular Metabolism*, 6(2), 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.12.001>
- Song, L., Oseid, D. E., Wells, E. A., & Robinson, A. S. (2022). The Interplay between GSK3 β and Tau Ser262 Phosphorylation during the Progression of Tau Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11610. <https://doi.org/10.3390/ijms231911610>
- Špolcová, A., Mikulášková, B., Kršková, K., Gajdošechová, L., Zórad, Š., Olszanecki, R., Suski, M., Bujak-Giżycka, B., Železná, B., & Maletínská, L. (2014). Deficient hippocampal insulin signaling and augmented Tau phosphorylation is related to obesity- and age-induced peripheral insulin resistance: a study in Zucker rats. *BMC Neuroscience*, 15, 111. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-111>
- Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J. I., & Sodhi, K. (2016). Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *International Journal of Medical Sciences*, 13(1), 25–38. <https://doi.org/10.7150/ijms.13800>
- Srivastava, A. K., Pittman, J. M., Zerweck, J., Venkata, B. S., Moore, P. C., Sachleben, J. R., & Meredith, S. C. (2019). β -Amyloid aggregation and heterogeneous nucleation. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 28(9), 1567–1581. <https://doi.org/10.1002/pro.3674>
- Steen, E., Terry, B. M., J. Rivera, E., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R., Xu, X. J., Wands, J. R., & de la Monte, S. M. (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(1), 63–80. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-7107>
- Su, B., Wang, X., Drew, K. L., Perry, G., Smith, M. A., & Zhu, X. (2008). Physiological regulation of tau phosphorylation during hibernation. *Journal of Neurochemistry*, 105(6), 2098–2108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05294.x>
- Suryavanshi, S. V., & Kulkarni, Y. A. (2017). NF- κ B: A Potential Target in the Management of Vascular Complications of Diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 798. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00798>
- Tahapary, D. L., Pratisthita, L. B., Fitri, N. A., Marcella, C., Wafa, S., Kurniawan, F., Rizka, A., Tarigan, T. J. E., Harbuwono, D. S., Purnamasari, D., & Soewondo, P. (2022). Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(8), 102581. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102581>
- Teunissen, C. E., Lütjohann, D., von Bergmann, K., Verhey, F., Vreeling, F., Wauters, A., Bosmans, E., Bosma, H., van Boxtel, M. P. J., Maes, M., Delanghe, J., Blom, H. J., Verbeek, M. M., Rieckmann, P., De Bruijn, C., Steinbusch, H. W. M., & de Vente, J. (2003). Combination of serum markers related to several mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*,



- 24(7), 893–902. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00005-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00005-8)
- Tian, Y., Jing, G., & Zhang, M. (2023a). Insulin-degrading enzyme: Roles and pathways in ameliorating cognitive impairment associated with Alzheimer’s disease and diabetes. *Ageing Research Reviews*, *90*, 101999. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101999>
- Tian, Y., Jing, G., & Zhang, M. (2023b). Insulin-degrading enzyme: Roles and pathways in ameliorating cognitive impairment associated with Alzheimer’s disease and diabetes. *Ageing Research Reviews*, *90*, 101999. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101999>
- Tirado, R., Pampin, B., Gómez, G., Dds, L., Gómez, V., & Romero Tirado, D. (2022). REVISTA MEDICINA LEGAL DE COSTA RICA PROTEÍNA PRECURSORA DEL BETA-AMILOIDE (β -APP) Y DAÑO AXONAL DIFUSO TRAS UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO: UN PUNTO DE VISTA FORENSE BETA-AMILOID PRECURSOR PROTEIN (β -APP) AND DIFFUSE AXONAL DAMAGE AFTER HEAD INJURIES: A FORENSIC POINT OF VIEW. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, *39*(2), 2022.
- Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*, *217*(7), 2273–2289. <https://doi.org/10.1083/jcb.201802095>
- Toral-Rios, D., Pichardo-Rojas, P. S., Alonso-Vanegas, M., & Campos-Peña, V. (2020). GSK3 β and Tau Protein in Alzheimer’s Disease and Epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*, 19. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00019>
- Treviño, S., Aguilar-Alonso, P., Flores Hernandez, J. A., Brambila, E., Guevara, J., Flores, G., Lopez-Lopez, G., Muñoz-Arenas, G., Morales-Medina, J. C., Toxqui, V., Venegas, B., & Diaz, A. (2015). A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse*, *69*(9), 421–433. <https://doi.org/10.1002/syn.21832>
- Treviño, S., Vázquez-Roque, R. A., López-López, G., Perez-Cruz, C., Moran, C., Handal-Silva, A., González-Vergara, E., Flores, G., Guevara, J., & Díaz, A. (2017). Metabolic syndrome causes recognition impairments and reduced hippocampal neuronal plasticity in rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *82*, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.02.007>
- Twarowski, B., & Herbet, M. (2023). Inflammatory Processes in Alzheimer’s Disease- Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(7). <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
- Tyagi, A., Musa, M., Labeikovsky, W., & Pugazhenth, S. (2022). Sirt3 deficiency induced down regulation of insulin degrading enzyme in comorbid Alzheimer’s disease with metabolic syndrome. *Scientific Reports*, *12*(1), 19808. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23652-5>
- Udeh-Momoh, C. T., Su, B., Evans, S., Zheng, B., Sindi, S., Tzoulaki, I., Perneczky, R., & Middleton, L. T. (2019). Cortisol, Amyloid- β , and Reserve Predicts Alzheimer’s Disease Progression for Cognitively Normal Older Adults. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *70*(2), 553–562. <https://doi.org/10.3233/JAD-181030>
- Unamuno, X., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Becerril, S., Frühbeck, G., & Catalán, V. (2018). Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, *48*(9), e12997. <https://doi.org/10.1111/eci.12997>
- Valdespino-Gómez, V. M., Valdespino-Castillo, P. M., & Valdespino-Castillo, V. E. (2015). Interacción de las vías de señalización intracelulares participantes en la proliferación celular: potencial blanco de intervencionismo terapéutico. *Cirugía y Cirujanos*, *83*(2), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.04.015>



- van der Heide, L. P., Ramakers, G. M. J., & Smidt, M. P. (2006). Insulin signaling in the central nervous system: Learning to survive. *Progress in Neurobiology*, 79(4), 205–221. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.06.003>
- Vekrellis, K., Ye, Z., Qiu, W. Q., Walsh, D., Hartley, D., Chesneau, V., Rosner, M. R., & Selkoe, D. J. (2000). Neurons Regulate Extracellular Levels of Amyloid β -Protein via Proteolysis by Insulin-Degrading Enzyme. *The Journal of Neuroscience*, 20(5), 1657–1665. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-05-01657.2000>
- Verhaar, B. J. H., Leeuw, F. A., Doorduijn, A. S., Fieldhouse, J. L. P., Rest, O., Teunissen, C. E., Berckel, B. N. M., Barkhof, F., Visser, M., Schueren, M. A. E., Scheltens, P., Kester, M. I., Muller, M., & Flier, W. M. (2020). Nutritional status and structural brain changes in Alzheimer’s disease: The NUDAD project. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/dad2.12063>
- Vetrivel, K. S., & Thinakaran, G. (2010). Membrane rafts in Alzheimer’s disease beta-amyloid production. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(8), 860–867. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.03.007>
- von Bernhardt, R., Eugenín-von Bernhardt, L., & Eugenín, J. (2015). Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00124>
- Wacher-Rodarte, N. (2009). *Epidemiología del síndrome metabólico II. Epidemiología del síndrome metabólico* (Vol. 145, Issue 5). www.anmm.org.mx
- Wahl, D., Coogan, S., Solon-Biet, S., de Cabo, R., Haran, J., Raubenheimer, D., Cogger, V., Mattson, M., Simpson, S., & Le Couteur, D. (2017). Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clinical Interventions in Aging, Volume 12*, 1419–1428. <https://doi.org/10.2147/CIA.S145247>
- Wan, Y., Tobias, D. K., Dennis, K. K., Guasch-Ferré, M., Sun, Q., Rimm, E. B., Hu, F. B., Ludwig, D. S., Devinsky, O., & Willett, W. C. (2023). Association between changes in carbohydrate intake and long term weight changes: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 382, e073939. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073939>
- Watson, L. S., Wilken-Resman, B., Williams, A., DiLucia, S., Sanchez, G., McLeod, T. L., & Sims-Robinson, C. (2022). Hyperinsulinemia alters insulin receptor presentation and internalization in brain microvascular endothelial cells. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 19(4). <https://doi.org/10.1177/14791641221118626>
- Wegmann, S., Biernat, J., & Mandelkow, E. (2021). A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer’s disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 69, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.003>
- Willems, A. E. M., Sura-de Jong, M., van Beek, A. P., Nederhof, E., & van Dijk, G. (2021). Effects of macronutrient intake in obesity: a meta-analysis of low-carbohydrate and low-fat diets on markers of the metabolic syndrome. *Nutrition Reviews*, 79(4), 429–444. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa044>
- Xu, A. W., Kaelin, C. B., Takeda, K., Akira, S., Schwartz, M. W., & Barsh, G. S. (2005). PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *Journal of Clinical Investigation*, 115(4), 951–958. <https://doi.org/10.1172/JCI24301>
- Yadav, Y., & Dey, C. S. (2022). Ser/Thr phosphatases: One of the key regulators of insulin signaling. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(5), 905–917.



- <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09727-8>
- Ye, H., Han, Y., Li, P., Su, Z., & Huang, Y. (2022). The Role of Post-Translational Modifications on the Structure and Function of Tau Protein. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(8), 1557–1571. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02002-0>
- Yoon, S.-S., & AhnJo, S.-M. (2012). Mechanisms of Amyloid- β Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer’s Disease. *Biomolecules and Therapeutics*, 20(3), 245–255. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.245>
- You, G., Yao, J., Liu, Q., & Li, N. (2022). The Strategies for Treating “Alzheimer’s Disease”: Insulin Signaling May Be a Feasible Target. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(12), 6172–6188. <https://doi.org/10.3390/cimb44120421>
- Zbinden-Foncea, H., Raymackers, J.-M., Deldicque, L., Renard, P., & Francaux, M. (2012). TLR2 and TLR4 activate p38 MAPK and JNK during endurance exercise in skeletal muscle. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(8), 1463–1472. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31824e0d5d>
- Zeng, Y., Zhang, L., & Hu, Z. (2016). Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurological Sciences*, 37(1), 9–16. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2386-8>
- Zhang, H., Liu, D., Huang, H., Zhao, Y., & Zhou, H. (2018). Characteristics of Insulin-degrading Enzyme in Alzheimer’s Disease: A Meta-Analysis. *Current Alzheimer Research*, 15(7), 610–617. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180119105446>
- Zhang, S. X., & Li, L. Z. (2025). War Anxiety: A Review. *Current Psychiatry Reports*, 27(2), 140–146. <https://doi.org/10.1007/s11920-024-01583-4>
- Zhang, X., Tang, S., Zhang, Q., Shao, W., Han, X., Wang, Y., & Du, Y. (2016). Endoplasmic reticulum stress mediates JNK-dependent IRS-1 serine phosphorylation and results in Tau hyperphosphorylation in amyloid β oligomer-treated PC12 cells and primary neurons. *Gene*, 587(2), 183–193. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.018>
- Zhang, Y.-X., Ou, M.-Y., Yang, Z.-H., Sun, Y., Li, Q.-F., & Zhou, S.-B. (2023). Adipose tissue aging is regulated by an altered immune system. *Frontiers in Immunology*, 14, 1125395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125395>
- Zimmet, P., M M Alberti, K. G., & Serrano Ríos, M. (2005). [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. *Revista Espanola de Cardiologia*, 58(12), 1371–1376.
- Zong, X., Kelishadi, R., Kim, H. S., Schwandt, P., Matsha, T. E., Mill, J. G., Caserta, C. A., Medeiros, C. C. M., Kollias, A., Whincup, P. H., Pacifico, L., López-Bermejo, A., Zhao, M., Zheng, M., & Xi, B. (2024). A proposed simplified definition of metabolic syndrome in children and adolescents: a global perspective. *BMC Medicine*, 22(1), 190. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03406-y>



“Estudio de la relación de hiperinsulinemia hipocampal con la aparición de marcadores de neurodegeneración asociados a la Enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata con Síndrome Metabólico”

14. ANEXOS.

Anexo 1. Los documentos anexos se pueden encontrar en la carpeta de Drive, dando clic a la siguiente liga:

<https://drive.google.com/drive/folders/10SFTlGiha7-ByxoOfH4fMzlqTOJ53F-2?usp=sharing>