



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**“El papel del ácido ferúlico como antioxidante para prevenir el
Síndrome Metabólico y la Enfermedad de Alzheimer, una
revisión bibliográfica”**

Tesis que para obtener el título de

LICENCIADA EN BIOLOGÍA

PRESENTA:

C. ARANZAZÚ HERNÁNDEZ REYES

DIRECTORA DE TESIS:

D. en C. BERENICE VENEGAS MENESES

PRIMAVERA 2023



ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1 Síndrome metabólico.....	8
2.2 Fisiopatología del Síndrome metabólico.....	9
2.2.1 Insulina.....	10
2.2.2 Resistencia a la insulina.....	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 Objetivo general	21
5.2 Objetivos particulares.....	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
7. RESULTADOS.....	23
7.1 Síndrome metabólico e inflamación neuronal.....	23
7.1.1. Definición de inflamación y sus tipos.....	23
7.1.2 La inflamación en el SM.	24
7.1.3. La neuroinflamación y su asociación con el SM.....	25
7.2 Síndrome metabólico y estrés oxidativo.	27
7.3 El Síndrome metabólico y la neurotoxicidad que ocasiona el amiloide beta.....	30
7.4 Síndrome metabólico y enfermedades neurodegenerativas.....	31
7.4.1 Enfermedad de Huntington.	32
7.4.2 Demencia frontotemporal.	33

7.4.3 Enfermedad de Parkinson.....	34
7.4.4 Enfermedad de Alzheimer.....	35
7.5 Antioxidantes.....	37
7.6 Ácido ferúlico.....	40
7.7 Ácido ferúlico en modelos de Alzheimer.....	43
7.8 Ácido ferúlico en modelos de síndrome metabólico.....	44
8. DISCUSIÓN	46
9. CONCLUSIONES	50
10. REFERENCIAS	51

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y a mi padre por siempre apoyarme, por sus consejos y sus enseñanzas que me han permitido ser una persona de bien y me han motivado a seguir adelante.

A mi directora de tesis por su apoyo, paciencia y orientación durante la realización de la presente tesis.

A mi familia y amigos por apoyarme incondicionalmente.

A mis profesores de licenciatura que gracias a sus clases me permitieron adquirir conocimiento de las diferentes ramas de la Biología.

A la Facultad de Ciencias Biológicas que me permitió desarrollar mis habilidades y conocimientos.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por ser la institución que me permitió realizar mis estudios universitarios y las ventajas que me brindaron como estudiante.

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de anomalías metabólicas en las que destacan la presencia de la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación, las cuales son factores de riesgo para la salud, pues contribuyen al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y de la diabetes mellitus tipo 2. Actualmente se conoce que existe una estrecha relación entre el SM y el desarrollo de algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva que se caracteriza por la pérdida de la memoria, el deterioro cognitivo y cambios en la personalidad y del comportamiento. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan una acumulación anormal de la proteína amiloide beta ($A\beta$) y esto da como resultado la formación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en el lóbulo temporal medial y las estructuras neocorticales del cerebro. Los niveles altos de lípidos circulantes y el desequilibrio de la glucosa contribuyen a la lipoperoxidación, lo que reduce los sistemas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa, provocando altos niveles de metabolismo oxidativo que afectan la estructura celular, y que conlleva a daño neuronal en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Por lo anterior, se ha propuesto el uso de antioxidantes para el tratamiento y prevención del SM y la enfermedad de Alzheimer, ya que son moléculas que tienen la capacidad de inhibir la oxidación de otras moléculas y contrarrestar radicales libres evitando el estrés oxidativo.

La presente revisión bibliográfica ha analizado el uso del ácido ferúlico como una alternativa farmacológica para proteger y/o contrarrestar el estrés oxidativo y la inflamación presente en el SM y la enfermedad de Alzheimer. El ácido ferúlico es un antioxidante derivado del ácido hidroxicinámico que se absorbe fácilmente por el organismo; este antioxidante ayuda a la eliminación de radicales libres y mantiene la estabilidad de las células. En algunos estudios se ha visto que el ácido ferúlico contribuye a mejorar la fisiopatología del SM ya que mejora la función de las células β del páncreas en modelos animales ya que ayuda a la secreción de insulina y a la captación de la glucosa.

Asimismo, se ha observado que tiene efectos neuroprotectores ante el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la neurotoxicidad que produce la acumulación del A β en la enfermedad de Alzheimer. Por lo anterior, el ácido ferúlico es considerado una alternativa terapéutica para diversas enfermedades que tienen como principal característica la presencia del estrés oxidativo y la inflamación.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años el síndrome metabólico (SM) ha alcanzado una gran relevancia debido a que su incidencia ha ido en aumento durante las últimas décadas, incluso en partes del mundo donde la desnutrición sigue siendo común (*Mendrick et al; 2018*). Se estima que entre el 20 % y el 25 % de la población adulta mundial padece de SM (*Ranasinghe et al; 2017; Do Vale et al.; 2020; Kouvari et al; 2022*). El SM se caracteriza por una combinación de anomalías metabólicas en las que se incluyen la obesidad abdominal, la hiperglucemia, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y los niveles reducidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (*Yang et al.; 2023*). El envejecimiento es un factor principal que contribuye a la prevalencia de los factores de riesgo tanto metabólicos y cardiovasculares que constituyen al SM y es sabido que esto puede contribuir al desarrollo y progresión del deterioro cognitivo (*Kouvari et al; 2022*); por lo que esto puede contribuir al desarrollo de trastornos neurodegenerativos como es el caso de la enfermedad de Alzheimer ya que es un trastorno neurodegenerativo progresivo (*Khan et al; 2020*), la histopatología de la enfermedad de Alzheimer incluye las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, con las mutaciones causantes de demencia asociadas con el péptido amiloide- β (A β), y la proteína tau (*Lei, Ayton & Bush; 2021*). Los factores principales que son el vínculo entre el SM y la enfermedad de Alzheimer son la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación.

Se sabe que los antioxidantes son una herramienta eficaz para la prevención de las enfermedades ya que dificultan los procesos oxidativos y por lo tanto retrasan o previenen el estrés oxidativo (*Willcox, Ash & Catignani; 2004*).

Este proyecto revisará los principales factores involucrados en el desarrollo del síndrome metabólico y el papel que juegan estos en las enfermedades neurodegenerativa en específico con la enfermedad de Alzheimer y como el ácido ferúlico que es un antioxidante natural y se puede encontrar en plantas comestibles, incluidas frutas, verduras, aceite de oliva, café y té, (*Di Giacomo et al.; 2022*) puede ayudar en el tratamiento del SM y la enfermedad de Alzheimer debido a sus propiedades antioxidantes, terapéuticas neuroprotectoras y antiinflamatorias (*Di Giacomo et al.; 2022*).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Síndrome metabólico.

El SM, también llamado síndrome X, es un conjunto de anormalidades metabólicas las cuales se consideran como un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y *diabetes* tipo 2 (DT2) (Lizarzaburu; 2013). El SM se compone de ciertas anormalidades metabólicas como la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la obesidad abdominal, la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia, la hipertensión y un estado proinflamatorio y protrombótico (Reave; 1988).

El término "síndrome metabólico" se remonta a fines de la década de 1950 (Gupta & Gupta; 2010), pero fue descrito por Gerald Reaven en 1988 (Sherling et al.; 2017), quién dio la conferencia de Banting en la reunión nacional de la Asociación Estadounidense de Diabetes e introdujo el concepto de "Síndrome X" (Roberts, Hevener & Barnard; 2013).

La definición actual de SM propuesta en Harmonizing the Metabolic Syndrome (2009), toma como referencia los siguientes criterios presentados en la Tabla 1. Cabe mencionar que para que un paciente sea considerado con SM debe presentar tres o más factores de riesgo incluidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Definición actual de SM de acuerdo a Harmonizing the Metabolic Syndrome (2009).

Criterios	Hombres	Mujeres
Incremento circunferencia abdominal	> 94 cm*	> 88 cm*
Elevación de los triglicéridos	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Disminución del colesterol HDL	<40 mg/dL	<50 mg/dL
Presión arterial PAS	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg
Presión arterial PAD	≥ 85 mmHg	≥85 mmHg
Elevación de la glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL

*La circunferencia abdominal puede variar dependiendo de la geografía y etnicidad.

De acuerdo con *Saklayen (2018)*; el SM es tres veces más común que la DT2, por lo que se estima que una cuarta parte de la población mundial padece esta enfermedad.

El SM ha alcanzado proporciones epidemiológicas a nivel mundial, debido a que en los últimos años ha incrementado la obesidad y el estilo de vida sedentario (*Rochlani, Pothineni & Mehta; 2015*). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en el 2018, en México, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en personas de 20 años o más fue de 74.8% en mujeres (obesidad 38.5% y sobrepeso 36.3%), 73.0% en hombres (obesidad 30.5% y sobrepeso 42.5%), 38.4% en adolescentes de 12 a 19 años (23.8% sobrepeso y 14.6% obesidad); y 35.5% en niños de 11 años o menos.

La prevalencia del SM varía entre las poblaciones, la cual incluye diversos factores como son: la edad, el sexo, la raza, el estado socioeconómico y los niveles de educación (*Rochlani, Pothineni, & Mehta, 2015*). En nuestro país la DT2 y sus complicaciones son la primera causa de muerte en mujeres y la segunda causa en hombres (*Cruz et al., 2010; ENSANUT; 2018*).

2.2 Fisiopatología del Síndrome metabólico.

El SM es un estado de inflamación crónica de bajo grado inducido por hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo, lo que causa resistencia a la insulina (RIns) y, en consecuencia DT2, dislipidemia aterogénica, presión sanguínea elevada, estado hipercoagulable y disfunción endotelial (*Kaur J, 2014*).

Existen mecanismos hipotéticos de la fisiopatología subyacente del SM tales como la adiposidad central, la RIns, la inflamación crónica y el estrés oxidativo (*Grundy et al., 2005; Thaman et al., 2013; Sherling, et al; 2017*), además parece existir una asociación fisiopatológica entre el SM con trastornos neurodegenerativos (*Díaz et al., 2018*). Se ha mostrado que los adipocitos producen un aumento de los ácidos grasos libres (FFA) circulantes, que aumenta la síntesis de las lipoproteínas, la gluconeogénesis y dislipidemia. Además provoca la RIns y perjudica la función de las células del páncreas, desencadenando DT2 (*Rochlani et al; 2017*).

Por otra parte, la alteración de las adipocitoquinas activa el sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona lo que provoca hipertensión (*Thethi, Kamiyama & Kobori;*

2012) asimismo, el estrés oxidativo (*Pizzino et al; 2017*) en el tejido endotelial, el estado proinflamatorio (*Steven et al; 2019*) e hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. También se ha descrito que la obesidad central puede causar diversos trastornos endocrinos a través de mecanismos que incluyen una mayor sensibilidad del eje hipocampo-hipofisario, por el aumento de cortisol, así como disminución de las hormonas esteroideas específicas del sexo y el aumento de los andrógenos suprarrenales en las mujeres (*Björntorp; 1996; Rochlani, Pothineni, & Mehta; 2015*).

2.2.1 Insulina.

La insulina tiene un papel fundamental para el SM. La insulina fue descubierta en Toronto por Fredrick Banting y Charles Best, junto con el apoyo de John Macleod en el año 1921; en 1923 con la ayuda de James Collip fue posible purificarla (*Tokarz, MacDonald & Klip; 2018*).

La insulina es una hormona endocrina polipeptídica de 51 aminoácidos (*Petersen & Shulman; 2018*), tiene un peso molecular de 5808 Daltons (Da) (*Roberts, Hevener & Barnard; 2013*), y su estructura consta de dos cadenas polipeptídicas, la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos, a su vez estas cadenas están unidas por dos enlaces disulfuro derivados de residuos de cisteína (*Rachdaoui; 2020*).

La insulina es secretada por las células β (*Rachdaoui; 2020*) de los islotes de Langerhans del páncreas; esto se da gracias a estímulos como la glucosa o la señalización autocrina de la insulina (*Carrasco, Galgani & Reyes; 2013*). Para modular la secreción de la insulina participan los neurotransmisores, las hormonas incretinas, y los factores de crecimiento; además de algunos aminoácidos y ácidos grasos (*Park, Gautier & Chon; 2021*). En las células β pancreáticas productoras de insulina, a nivel del ADN, hay elementos potenciadores río arriba que se unen a factores de transcripción como homeobox-1, duodenal pancreático (PDX1), familia de oncogenes proteína A (MafA) y diferenciación neurogénica 1 también llamado $\beta 2$ (NeuroD1), junto con correguladores, los cuales participan en la expresión transcripcional del gen de la insulina que se encuentra en el cromosoma 11, también contribuyen a la regulación de la transcripción del gen de insulina como respuesta a la señalización de glucosa e

insulina autocrina, inicialmente la insulina se traduce como preproinsulina que es el precursor de la insulina, que luego se va a dirigir al retículo endoplasmático rugoso (RER) para que se procese a proinsulina, tras la escisión de su secuencia señal por una peptidasa señal, la proinsulina, se pliega y estabiliza en su configuración de proinsulina uniendo a la cadena A y la cadena B a su vez que están unidos a una cadena C a través de la formación de tres enlaces disulfuro. Después esta proinsulina correctamente plegada se va a dirigir hacia el aparato de Golgi, y en los gránulos secretorios aún inmaduros se procesará a través de las convertasas de prohormonas PC1/3 y PC2, que escindirán el péptido C. La insulina madura formada por la cadena A y la cadena B estarán unidas por puentes disulfuro (*Tokarz, MacDonald & Klip; 2018*) y esta se almacenará en vesículas antes de ser secretada al torrente sanguíneo, una vez que la glucosa aumenta en el espacio extracelular, las células β del páncreas tienen un transportador de glucosa llamado GLUT 2 el cual detecta y permite la entrada de la glucosa; una vez dentro de la célula hay enzimas llamadas glucocinasas que rápidamente van a fosforilar a la glucosa para convertirla en glucosa-6-fosfato; posteriormente, la glucosa-6-fosfato entrará a la mitocondria para realizar la respiración celular con el fin de producir ATP, gracias a esto se conduce al cierre de los canales dependientes de ATP por lo que va a impedir que el K^+ que se encuentra dentro de la célula se libere, y como consecuencia se acumule generando una despolarización en la membrana, consecutivamente, esta va a permitir que los canales dependientes de voltaje se aperturen para permitir la entrada del Ca^{2+} extracelular lo que promoverá que la proinsulina se convierta en insulina y así se induzca su secreción por su exocitosis hacia el espacio extracelular y por ende al torrente sanguíneo (figura 1).

Una vez liberada la insulina se va a regiones específicas del organismo como: el hígado, los riñones, entre otros tejidos, en donde se va a eliminar mediante enzimas llamadas insulinasas (*Koeppen & Stanton 2018; Park, Gautier & Chon; 2021*). La función principal de la insulina es el mantener los niveles de glucosa en sangre en un rango homeostático, mediante la captación de la glucosa en tejidos específicos, también inhibe la producción de glucosa en hígado (*Rachdaoui; 2020*) y participa en procesos anabólicos, incluido el crecimiento y desarrollo de tejidos (*Roberts, Hevener & Barnard; 2013*).

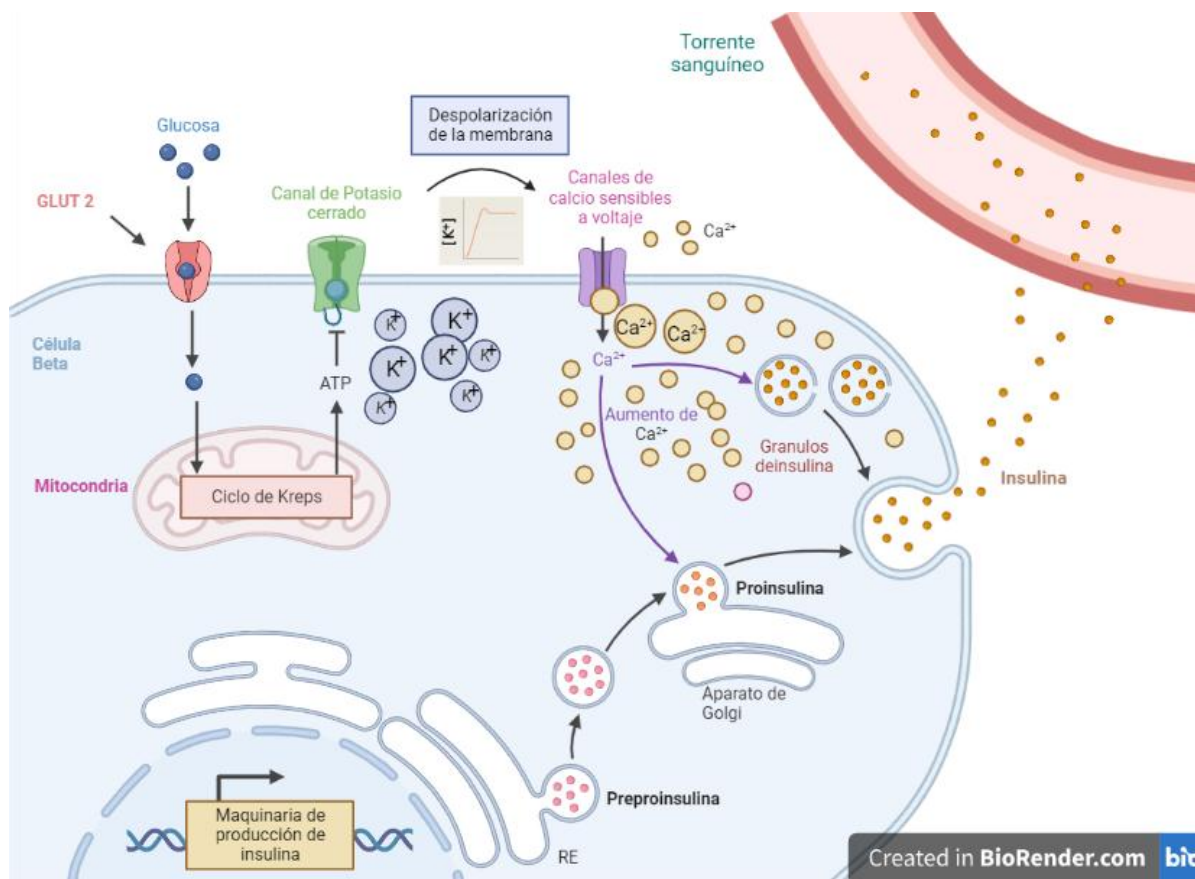


Figura 1. Secreción y liberación de la insulina. La insulina es secretada por las células β pancreáticas, mediante estímulos como el aumento de glucosa extracelular que ingresará a la célula o mediante insulina autocrina, cuyo gen se localiza en el cromosoma 11. El ARNm de la insulina se va a traducir como preproinsulina en el RER, después en el aparato de Golgi la proinsulina correctamente plegada se formará gránulos secretores y posteriormente se formará la insulina que después será secretada. Modificado de BioRender.com.

Para que la insulina pueda realizar sus efectos fisiológicos es necesario que ésta hormona se una al receptor de insulina (IR) que se encuentra en la membrana plasmática. El IR pertenece a la familia de receptores con actividad tirosina cinasa, el cual es un heterotetrámero que está formado por dos subunidades α y dos subunidades β unidos por enlaces disulfuro (figura 2) (Hiriart et al; 2019).

Las subunidades α están ubicadas de forma extracelular y tienen sitios de unión a la insulina y tiene una región con residuos de cisteína (RCys) (Olivares & Arellano; 2008). Las subunidades β son dominios transmembranales que tienen actividad cinasa (Olivares & Arellano; 2008); es decir, que transfieren grupos fosfato desde el ATP al

residuo tirosina de otras proteínas. La subunidad β se divide en varias regiones: la región juxtamembrana (RJ), la región de dominio quinasas (DC) y el dominio C-terminal (CT), los cuáles también tiene residuos de tirosina (Y) (Roberts, Hevener & Barnard; 2013).

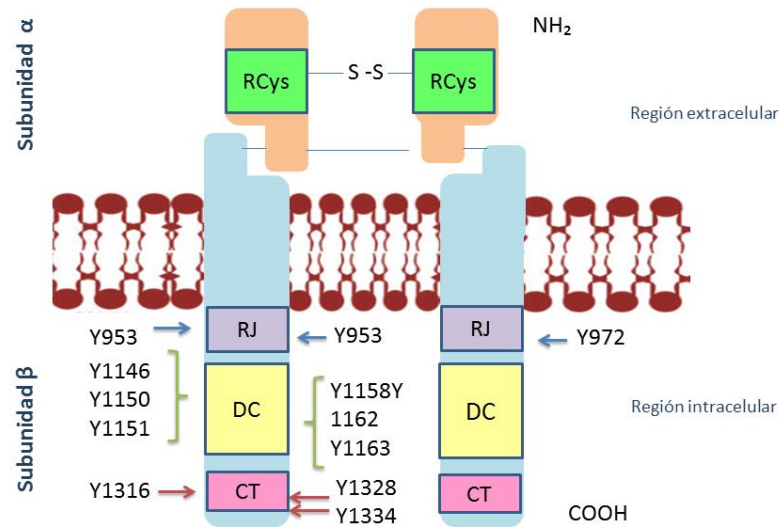


Figura 2. Receptor de insulina (IR). El receptor consta de 2 subunidades α extracelular unidad por puentes disulfuro y que a su vez se unen a 2 subunidades β transmembranal. Modificado de Roberts, Hevener & Barnard; 2013.

Existen 2 principales vías de señalización de la insulina, la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) y la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). A continuación se describirán cada una de estas vías de señalización.

Vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas).

Una vez que la insulina se une a su receptor, IR, en la subunidad α , va a interactuar para activarlo, esto va a generar un cambio conformacional de la subunidad β , una vez que se recluta y fosforila a la proteína adaptadora de homología de Src y homología de colágeno (Shc) se va a unir la proteína unida al receptor del factor de crecimiento (Grb2) que va a actuar como puente entre Shc y al factor recambiador de nucleótidos de guanina *Son of Sevenless* (SOS) para forma un complejo proteico; SOS va a activar a la proteína Ras que se encuentra anclada a la membrana plasmática y está unida con

guanosín difosfato (GDP), esta proteína al unirse al complejo proteico permite intercambiar GDP por guanosín trifosfato (GTP), lo que promueve la unión y activación de una proteína con actividad cinasa llamada Raf-1, ésta a su vez va a fosforilar y activar la vía que va a reclutar y activar a MEK que a su vez va a fosforilar a la proteína cinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y una vez que se activa va a ingresar al núcleo y va a fosforilar factores de transcripción como Elk1. De acuerdo con *Olivares & Arellano (2008)* nos menciona que hay otra vía alternativa de Shc en la cual se activa la proteína sustrato del receptor de insulina (IRS), por donde la insulina puede llevar a cabo la vía de las MAP cinasas, una vez que IRS se une al complejo proteico va a seguir la misma vía antes explicada, figura 3 (*Olivares & Arellano 2008*).

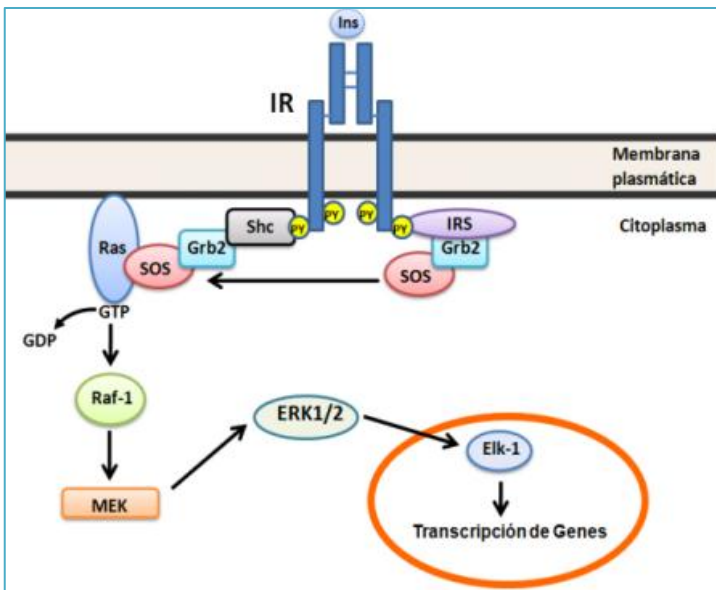


Figura 3. Vía de las MAP cinasas.

Después de ser activado el receptor de insulina autofosforilado se unirá la proteína Shc que junto con Grb2 y SOS formarán un complejo proteico, SOS activa a RAS-GTP para que active a Raf-1 que va a fosforilar y activar a MEK para que esta fosforile a ERK que se va a dirigir al núcleo donde va a fosforilar a factores de transcripción como Elk-1. Imagen tomada de *Olivares & Arellano 2008*.

Vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K).

Una vez que la insulina se une a su receptor, IR, en la subunidad α , va a interactuar para activarlo, esto va a generar un cambio conformacional de la subunidad β , una vez que se recluta y fosforila a la proteína IRS en varios residuos de tirosina, esta proteína va a reconocer a la enzima fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K), cuando ya están unidas pueden fosforilar a lípidos de membrana y modificarlos como es el caso del fosfatidil inositol 4-5 bifosfato (PIP2), PI3K va a agregar un fosfato a PIP2 para convertirlo en fosfatidil inositol 3-4-5 trifosfato (PIP3), una vez fosforilado se une la proteína cinasa B

(PKB o AKT) y posteriormente va a ser fosforilada por la proteína cinasa dependiente de fosfoinosítidos 1 (PDK1) y permite que PKB se active y fosforile los residuos de serina o treonina en sus proteínas diana como la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) y permite que se incremente este polisacárido de manera intracelular; además, PKB promueve la movilización de vesículas que llevan ancladas en su membrana a transportadores de glucosa GLUT que se mueven hacia la membrana plasmática y se van a fusionar a ella permitiendo la incorporación de los transportadores de glucosa, figura 4 (Vázquez –Jiménez et al; 2017).

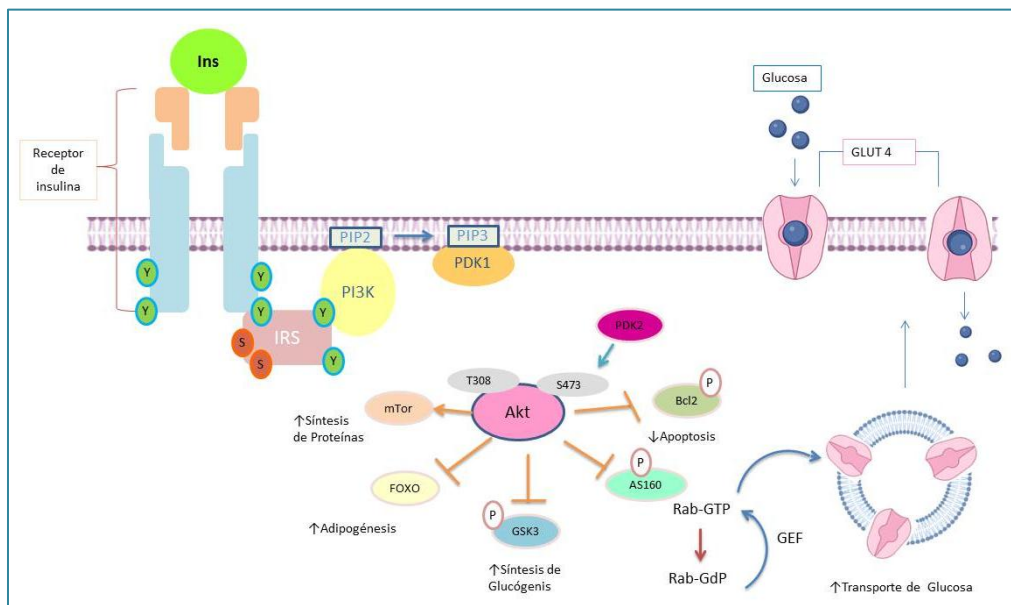


Figura 4. Vía del IP3K/AKT. Al unírsele insulina con su receptor, se lleva a cabo la unión y activación de diversas proteínas y complejos moleculares a través de su fosforilación, que desencadenan diferentes cascadas de señalización comandadas por PI3K/AKT las cuales tienen un papel fundamental en la regulación del metabolismo y el crecimiento y proliferación celular respectivamente. Imagen modificada de Vázquez –Jiménez et al; 2017.

2.2.2 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RIns) es la incapacidad que tiene la insulina para estimular la eliminación de la glucosa (Brown & Walker 2016), como resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético (Roden & Shulman, 2019; Mastrototaro & Roden; 2021), esto puede darse por un defecto en la unión de la insulina a su receptor, por una señalización deficiente de insulina causada por mutaciones o modificaciones

postraduccionales del IR o de moléculas efectoras río abajo, también se atribuye a alteraciones posteriores a la unión de la insulina (*Olivares & Arellano; 2008*). La RIns a nivel molecular es causada por una pérdida o baja regulación de los receptores de insulina y de sus sustratos donde se incluye el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) y el sustrato 2 del receptor de insulina (IRS-2); así como el deterioro de la actividad de unión del receptor de insulina (*Maciejczyk, Żebrowska & Chabowski; 2019*) ya que ocurre una hiperfosforilación de los residuos de serina/treonina (Ser/Thr) de las proteínas IRS (*Gutiérrez, Roura & Olivares; 2017*). Otras alteraciones de la RIns ocurren cuando hay una disminución en la actividad de las cinasas PI3K y Akt, o por los defectos de la expresión y función del transportador GLUT4 (*Olivares & Arellano; 2008*). La RIns es una de las características principales en el SM, ya que cuando un individuo presenta este defecto no puede secretar suficiente insulina, y si no hay suficiente insulina que ayude a la glucosa a ingresar a las células para que puedan realizar sus funciones correctamente y obtener energía, se va a acumular en la sangre, a esto se le conoce como hiperglucemia, y para que el organismo supere este fallo, desarrolla DT2 y/o enfermedades cardiovasculares (*Brown & Walker; 2016*).

Algunos signos que indican que las personas tienen RIns, es la presencia de manchas oscuras en diferentes zonas del cuerpo como en el cuello, axilas y entrepiernas, a este signo se le denomina *acantosis nigricans*, aunado a lo anterior, se presenta obesidad abdominal, acrocordones, cansancio extremo y alteraciones en la menstruación de la mujer. Asimismo, la RIns es un biomarcador de una mala salud metabólica, pero también es un mecanismo de defensa que utilizan los tejidos críticos contra la hiperinsulinemia y el exceso de nutrientes (*Nolan & Prentki; 2019*).

Existen varios métodos para evaluar la RIns en los que se incluyen: prueba de pinza hiperglucémica, prueba de abrazadera euglucémica hiperinsulinémica, prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa y test oral de tolerancia a la glucosa (*Park Gautier & Chon; 2019*).

Para ayudar a combatir la RIns es importante modificar el estilo de vida como hacer ejercicio, comer de manera saludable y la pérdida de peso, lo que ayuda a mejorar la sensibilidad a la insulina y a prevenir la DT2. Por otro lado, se necesitan de fármacos

antihiper glucémicos para tratar la DT2 y algunos contribuyen a mejorar la RIns (*Mastrototaro & Roden; 2021*).

La RIns se puede presentar en diversos tejidos en donde se incluye el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo (*Roberts, Hevener & Barnard; 2013*).

En el sistema nervioso central (SNC), la insulina tiene un papel fundamental ya que interviene en la supervivencia de las neuronas, la neuroplasticidad, la memoria y las funciones cognitivas (*Nelson et al, 2008; Blázquez et al, 2014; Gray et al, 2014; Arnold et al, 2018; Maciejczyk, Żebrowska & Chabowski; 2019*).

A nivel cerebral, la RIns se puede definir como la incapacidad de las células cerebrales para responder a la insulina (*Mielke; 2005; Arnold et al. 2018*), ya que contribuye con el deterioro de la neuroplasticidad o la liberación de neurotransmisores en las neuronas (*Sędzikowska & Szablewski; 2021*).

La insulina es transportada por transcitosi s desde el cerebro hasta las células endoteliales y este proceso es modulado por la dieta alta en grasas, estimulación de astrocitos, obesidad, inflamación, DT2 y niveles de triglicéridos circulantes (*Sędzikowska & Szablewski; 2021*). La insulina ingresa al cerebro a través del transporte selectivo y saturable a través de las células capilares endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE) (*Schwartz et al, 1991; Banks et al, 2004; Arnold et al; 2018*). La RIns periférica altera la función de la BHE al reducir los niveles de IRs endoteliales y disminuyendo la permeabilidad de la BHE a la insulina (*Maciejczyk, Żebrowska & Chabowski; 2019*).

El IR se expresa en todos los tipos de células del cerebro pero existe una variación en los niveles de expresión entre las regiones; podemos encontrar una alta densidad de receptores en el bulbo olfatorio, el hipotálamo, el hipocampo, la corteza cerebral, el cuerpo estriado y el cerebelo (*Arnold et al; 2018*). Los niveles de IR también son más altos en las neuronas en comparación con las células gliales (*Unger, et al.; 1989; Banks, Owen & Erickson; 2012*), y se ha visto que los niveles de IR disminuyen con la edad; por lo tanto, la señalización de la insulina y los niveles de IR están involucrados con el proceso de envejecimiento (*Frolich, et al., 1998; Chung, Shin, Joo, Kim & Cha, 2002; Bosco, Fava, Plastino, Montalcini, & Pujia, 2011; Banks, Owen & Erickson; 2012*).

La insulina cruza la BHE a través de un proceso mediado por receptores (*Woods et al.,*

2003; Tokarz, MacDonald & Klip; 2018), la tasa de transporte puede modularse por condiciones como la obesidad y la inflamación. Además, la insulina puede acceder a regiones del cerebro que no están protegidas por la BHE, como el hipotálamo (Kellar & Craft; 2020).

Existe una correlación entre los trastornos metabólicos periféricos que presenta la DT2 y las anomalías de la enfermedad de Alzheimer (EA) en el cerebro, debido a esto lo consideran como diabetes tipo 3 (DT3) (Sędzikowska & Szablewski; 2021).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SM es un conjunto de factores de riesgo en donde se engloban cinco criterios importantes para su diagnóstico como circunferencia abdominal, elevación de triglicéridos, disminución del colesterol HDL, presión arterial y glucosa en ayunas.

Sabemos que el SM puede provocar varias enfermedades, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la activación neurohormonal son los principales contribuyentes en la progresión del SM y que posteriormente pueden conllevar a DT2 o enfermedad cardiovascular (*Fahed, et al; 2022*) y también puede contribuir al desarrollo de algunos trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

Actualmente el SM es un problema de salud pública a nivel mundial, se estima que una cuarta parte de la población a nivel mundial presenta este síndrome (*Saklayen; 2018*). En el año 2015 se realizó una encuesta nivel mundial de obesidad donde se involucraron a 195 países en la cual los datos obtenidos fueron que 604 millones de adultos eran obesos, también se observó que 108 millones de niños presentaban obesidad (*GBD 2015 Obesity collaborators; Saklayen; 2018*).

En México, hasta el año 2010 el SM y la tolerancia alterada a la glucosa el 70% de los adultos tenían un alto riesgo de sufrir DT2 (*Cruz, et al 2010*). De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2018, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en personas de 20 años o más edad fue de 74.8% en mujeres y 73.0% en hombres.

Para este proyecto de investigación se hizo una revisión bibliográfica del SM y sus implicaciones, y como puede ser contrarrestado mediante el uso de antioxidantes como el AF ya que contribuyen a la eliminación de radicales libres, también intervienen en vías de señalización celular y en la expresión génica (*Dell'Agl, et al., 2005; Rodrigo, & Gil; 2014*)

4. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años el SM ha alcanzado más relevancia debido a que hay un incremento de personas con sobrepeso y obesidad en el mundo. Hoy en día se piensa que el aumento en la incidencia del SM y otras enfermedades crónico degenerativas se le atribuyen al estilo de vida actual que se lleva en los países desarrollados y subdesarrollados, como la falta de actividad física y los hábitos alimenticios poco saludables (Ye *et al.*; 2022), la predisposición genética, el alcoholismo, factores ambientales (Barazzoni *et al.*; 2018; De A Boleti, Almeida & Migliolo; 2021) así como también el tabaquismo (Etchegoyen *et al.*; 2018).

En algunos estudios epidemiológicos se ha detectado que el SM va aumentando con la edad, así como la demencia, esta última es una enfermedad neurodegenerativa que se ha visto puede afectar a personas con SM. También se ha analizado una fuerte relación entre el SM con el desarrollo y avance de algunas enfermedades neurodegenerativas entre las que se encuentran la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, y esta relación va de la mano con la insensibilidad a ciertas hormonas como la insulina (Van Dyken, Lacoste; 2018). Debido a que el SM y las enfermedades neurodegenerativas traen consecuencias graves en la salud de las personas, además de que los tratamientos suelen ser relativamente caros, se ha tratado de encontrar alternativas farmacológicas naturales que contribuyan mejorar y reducir la sintomatología de estas enfermedades; se sabe que las principales características en las enfermedades neurodegenerativas es la muerte neuronal, el estrés oxidativo y la neuroinflamación, debido a esto se ha propuesto el uso de los polifenoles como el ácido ferúlico como terapéutica paliativa, ya que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras y existen estudios en donde se muestran mejorías en los modelos de enfermedades neurodegenerativas (Yan *et al.*; 2001; Sultana *et al.*; 2005; Sgarbossa, Giacomazza & di Carlo; 2015; Thapliyal; 2021;). En el presente trabajo de investigación se hizo una revisión bibliográfica de las implicaciones que engloban al síndrome metabólico y su relación con las enfermedades neurodegenerativas en especial en la enfermedad de Alzheimer, aunado a esto revisar en la literatura cual es el papel que tienen el ácido ferúlico como antioxidante y porque puede ser una alternativa para atenuar la progresión de la muerte neuronal.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Realizar una búsqueda bibliográfica acerca del efecto antioxidante del ácido ferúlico en el tratamiento del síndrome metabólico y las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad del Alzheimer.

5.2 Objetivos particulares

- 1) Describir las características fisiopatológicas del síndrome metabólico.
- 2) Describir las características fisiopatológicas de las enfermedades neurodegenerativas: Enfermedad de Huntington, Demencia frontotemporal, Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer.
- 3) Describir el efecto antioxidante del ácido ferúlico en el SM.
- 4) Describir el efecto antioxidante del ácido ferúlico en la enfermedad de Alzheimer.
- 5) Investigar si hay estudios que muestren una relación directa entre el SM y la enfermedad de Alzheimer.

6. MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva de diversos artículos científicos los cuales fueron obtenidos de diferentes bases de datos como es el caso del PubMed del NCBI, Elsevier y Google académico, a lo largo de esta investigación se buscó información general acerca del síndrome metabólico, su fisiopatología e implicaciones donde podemos encontrar la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación; así como también la relación que existe entre enfermedades neurodegenerativas en particular la enfermedad de Alzheimer, y finalmente la capacidad del ácido ferúlico como antioxidante en el tratamiento de síndrome metabólico y Alzheimer. Se seleccionaron 93 artículos, de los cuales se tomó en cuenta que la fecha de publicación no fuera menor a 2012; sin embargo en algunos artículos donde la información presentada era de relevancia para la revisión se ignoraba este requisito. Los artículos fueron resumidos y se obtuvieron datos específicos de cada apartado.

Por último se realizaron varias imágenes que permitieron dar una visión general de los mecanismos bioquímicos o moleculares que presentan el SM y la enfermedad de Alzheimer.

7. RESULTADOS

7.1 Síndrome metabólico e inflamación neuronal.

7.1.1. Definición de inflamación y sus tipos.

La inflamación es una respuesta del sistema inmune innato, cuyo objetivo es proteger y defender al organismo ante el daño tisular (*Lyman et al; 2014*), causado por lesión física, lesión isquémica, infección, exposición a toxinas u otros tipos de trauma (*Singh, et al; 2019*).

La respuesta inflamatoria se relaciona con procesos de reparación, ya que es muy importante para destruir, aminorar o localizar una lesión y consecutivamente da inicio a un conjunto de acontecimientos que determinan la cura o reconstrucción del tejido lesionado (*Leon et al; 2015*), ya sea de forma local o sistémica y las células que participan de manera fundamental en la respuesta inflamatoria son los glóbulos blancos (leucocitos) y las células endoteliales (*Lyman; 2014*). Existen dos tipos principales de inflamación: la inflamación aguda y la inflamación crónica. La inflamación aguda es un proceso de corta duración, ya que puede durar algunos minutos o unos pocos días, algunas de sus características incluyen la fuga de proteínas plasmáticas o fluido plasmático y también el movimiento de leucocitos hacia un área extravascular (*Markiewski & Lambris; 2007; Arulselvanet al; 2016*), donde intervienen factores químicos que se producen a partir de las células o del plasma los cuales son responsables de los síntomas comunes de la inflamación como la hinchazón, el enrojecimiento, dolor, calor y pérdida de la función. En los pasos principales de la respuesta inflamatoria aguda se incluyen el aumento del flujo sanguíneo en el área inflamada que va seguido de la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular con fuga de plasma de la microcirculación y migración de leucocitos fagocíticos al tejido circulante (*Arulselvanet al; 2016*).

La inflamación crónica es de larga duración ya que puede durar semanas, meses e incluso años y se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos, la disfunción

endotelial, también por la fibrosis y la necrosis tisular (*González et al, 2011; León et al, 2015*).

La inflamación se vuelve crónica si la causa de la inflamación persiste o si fallan algunos mecanismos de control que están encargados de cesar el proceso inflamatorio (*Sing et al; 2019*).

La inflamación crónica es causa y consecuencia de varias enfermedades metabólicas en las que se destaca el SM (*González et al; 2011*).

7.1.2 La inflamación en el SM.

La inflamación está involucrada en varias de las alteraciones del SM donde destacamos la RIns y la adiposidad (*Soto et al; 2006*). La obesidad induce a un estado de inflamación sistémico de bajo grado que coadyuva al desarrollo de DT2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurodegenerativos (*Jais & Brüning; 2017*). Actualmente se acepta que uno de los componentes principales del SM es el estado pro-inflamatorio, también se ha demostrado que la inflamación y las anomalías metabólicas se relacionan con DT2 y esto podría ser un factor del daño vascular en el cuál un indicador de estos efectos sería la disfunción endotelial (*Grandl & Wolfrum; 2018*).

Los marcadores inflamatorios en la obesidad, SM y DT2 son el conteo de leucocitos y los niveles plasmáticos de coagulación donde se incluye el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), la amiloide A sérica (AAS), y se incluyen las citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleucinas IL-1 β e IL-6. Cabe mencionar que estos marcadores pro-inflamatorios están correlacionados positivamente con la RIns y el SM sin importar el grado de obesidad (*Esser et al; 2014*).

La inflamación en el SM no presenta infección ni lesión tisular masiva por lo que resulta peculiar, ya que la activación de la respuesta inflamatoria no es grande por lo que lo podemos llamar como inflamación crónica de bajo grado (*Monteiro & Azevedo; 2010*).

Durante el SM, el sobrepeso y la obesidad pueden ocasionar inflamación sistémica de bajo grado, estrés oxidativo y disfunción de las mitocondrias en órganos periféricos y sangre; debido a esto la BHE se vuelve altamente permeable; por lo tanto, el tejido

cerebral entra a un estado de neuroinflamación (*Guillemot & Muccioli, 2017; Martínez et al; 2018*).

7.1.3. La neuroinflamación y su asociación con el SM.

La neuroinflamación es un término utilizado para describir las respuestas inmunitarias del SNC (*Lyman et al; 2014*).

Las células inflamatorias del SNC son la microglía y macrófagos cuya principal función es la recepción y difusión de señales inflamatorias (*Romano; 2011*).

Existen células capaces de secretar citosinas en el cerebro donde se incluye microglía, astrocitos, células endoteliales y neuronas. Los monocitos, linfocitos T, células NK y polimorfonucleares pueden contribuir a la inflamación del SNC. Las principales citocinas que actúan en el proceso de inflamación son: IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que son proinflamatorias, y dentro de las antiinflamatorias la interleucina 10 (IL-10) (*Romano; 2011*). La BHE y el transporte de moléculas a través de ella es muy importante para comprender como la inflamación periférica puede causar neuroinflamación, ya que puede ser prolongada y perjudicial (*Lyman et al; 2014*).

El SM y sus componentes tienen grandes efectos en el organismo, muchos de los cuales afectan al SNC y dan como resultado enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la disfunción de la BHE (*Van Dyken, Lacoste; 2018*). Se sabe que la inflamación periférica desencadena una respuesta neuroinflamatoria donde se ve involucrada la BHE, la glía y las neuronas (*Lyman et al; 2014*). La BHE es fundamental para establecer y mantener el microambiente del SNC que permite la función neuronal adecuada (*Liebner et al; 2018*), también es un sistema altamente sofisticado que restringe el transporte de algunas proteínas plasmáticas y células inmunitarias desde la sangre hasta el parénquima cerebral (*Takata et al; 2021*). Se ha observado que los sistemas de transporte activos de la BHE facilitan la entrada de TNF e IL al cerebro (*Gutiérrez et al; 1993; Lyman et al; 2014*). El TNF- α , la IL-6, IL-1 β y otras citocinas también tienen efectos adversos en la integridad de la BHE permitiendo que se vuelva más permeable (*Lyman et al; 2014*), una de las características comunes de la neurodegeneración mediada por la neuroinflamación es la interrupción de la BHE y

como consecuencia va a permitir que los linfocitos, los macrófagos y las proteínas plasmáticas entren en el parénquima cerebral. Se ha demostrado que la entrada de células inmunitarias periféricas provoca la neurodegeneración e induce activación microglial (Figura 5) (Laurent et al., 2017 En: Takata et al; 2021).

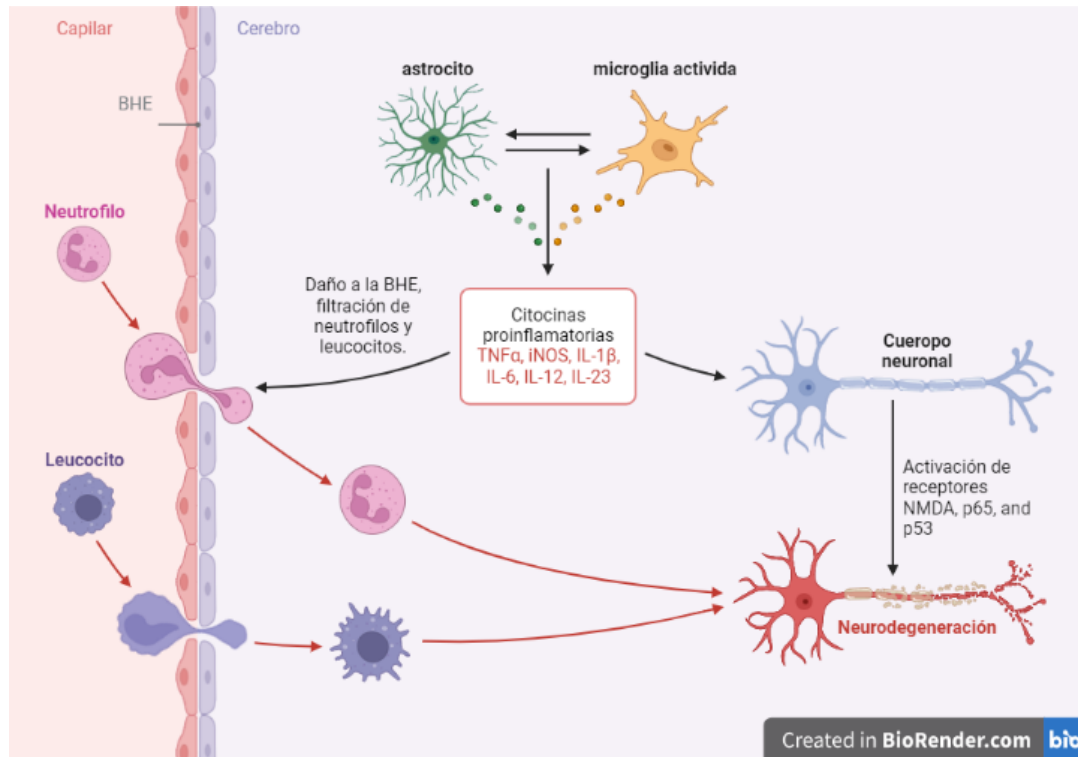


Figura 5 Permeabilidad de la BHE. Las citocinas proinflamatorias y especies reactivas de nitrógeno (RNS) podrían dañar la barrera hematoencefálica (BHE) y promueve la infiltración de neutrófilos y leucocitos que pueden causar neurodegeneración. Dentro del cerebro las señales de peligro o los patógenos invasores activan la microglía para liberar citocinas proinflamatorias, que actúan sobre los astrocitos, que a su vez se activan para liberar citocinas proinflamatorias, así como ROS y RNS (Modificado en Biorender de Paul, Snyder & Bohr; 2021).

La inflamación también participa en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Tanto la microglía como los astrocitos liberan mediadores proinflamatorios como citocinas, quimiocinas, ROS y proteínas del complemento (Zhichun & Chunjiu; 2014). Cabe mencionar que la neuroinflamación es una de las características principales en la patología y progresión de enfermedades neurodegenerativas en las que se incluyen la

enfermedad de Alzheimer, Parkinson, demencia frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica (*Catorce & Gevorkian; 2016*).

7.2 Síndrome metabólico y estrés oxidativo.

El termino estrés oxidativo (EO) fue introducido por primera vez por Sies y Cadenas en el año 1985 (*Ji & Yeo; 2021*), tiempo después Sies lo definió como el desequilibrio entre la producción de agentes oxidantes y antioxidantes que pueden llegar a provocar daños en los sistemas biológicos (*Forman & Zhang; 2021*). Los radicales libres son átomos, moléculas o iones con electrones desapareados que son inestables (*Carocho & Ferreira; 2013*), los radicales libres son producidos a partir de la energía que se crea en las células a partir de los alimentos y el oxígeno, también se producen cuando se está expuesto a infecciones microbianas, ejercicio intenso o por contaminantes / toxinas (*Poljsak, Šuput & Milisav; 2013*).

El EO ocurre cuando existe un desequilibrio entre la formación de radicales libres y la incapacidad de las células para eliminarlos (*Pizzino et al; 2017*); es decir que hay un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes (*Daenen et al; 2019*).

Existe evidencia que muestra que el estrés oxidativo puede ser responsable de la aparición de varias enfermedades en las que se encuentra, diabetes, trastornos metabólicos, cáncer, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (*Pizzino et al; 2017*).

Las mitocondrias son organelos multifuncionales que regulan activamente la homeostasis celular, su función principal es producir energía en forma ATP a través del ciclo del ácido cítrico; también existen otras funciones en las que actúan como en la homeostasis iónica, la producción y regulación de ROS, la utilización de lípidos y carbohidratos, la regulación del pH, la síntesis de hormonas esteroides, la homeostasis del calcio, la termogénesis y la muerte celular (*Vona et al; 2019*). La actividad mitocondrial adecuada es fundamental para la supervivencia de la célula eucariota (*García et al; 2020*). Las mitocondrias son el sitio intracelular primario, las cuales consumen el oxígeno y son la principal fuente de las ROS las cuales se originan en una gran cantidad en la cadena respiratoria mitocondrial (*Vona et al; 2019*).

En las ROS podemos incluir radicales libres tales como el anión superóxido (O_2^-), el radical hidropéroxilo (HO_2), el radical hidroxilo (OH), el óxido nítrico (NO) y otras especies como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el oxígeno singlete (1O_2), el ácido hipocloroso (HOCl) y el peroxinitrito ($ONOO^-$). Las RNS derivan de NO al reaccionar con el O_2^- , y formando $ONOO^-$ (Carocho & Ferreira; 2013).

La disfunción de las mitocondrias se ha descrito que contribuye a varias enfermedades, ya que puede desencadenar EO, falla bioenergética, inflamación, acumulación de proteínas y muerte celular, aspectos comunes en los trastornos metabólicos, como el SM que se ha informado que al existir una biogénesis reducida conduce a variaciones en el número de mitocondrias. Es por eso que la naturaleza de los trastornos mitocondriales subyace a las numerosas funciones que desempeñan las mitocondrias (García et al; 2020).

Los compuestos oxidantes donde se incluye a las ROS y las RNS, se forman en condiciones fisiológicas y se eliminan mediante varios mecanismos de defensa antioxidantes, aunque estas especies reactivas no son necesariamente dañinas para las células (Daenen et al; 2018).

Un equilibrio adecuado entre la generación de ROS y RNS y los niveles de antioxidantes permite el intercambio entre células o el control de funciones intracelulares fundamentales, como las interacciones célula-célula, proliferación, diferenciación, migración y *contracción* (Vona et al; 2019). En concentraciones moderadas, las ROS y RNS actúan como segundos mensajeros y regulan las vías de transducción de señales intracelulares (Daenen et al; 2018).

Pero si hay una cantidad excesiva de ROS y RNS da como resultado la oxidación de moléculas biológicas como lípidos, proteínas y ADN (Daenen et al; 2019) como consecuencia de esto se produce inflamación y muerte celular. La oxidación de estos lípidos trae como resultado una mayor acumulación en la célula de diacilglicerol y ceramidas y por lo tanto se puede inhibir la señalización de la insulina, lo que afecta la translocación de GLUT 4 en el músculo o la grasa y como consecuencia se ocasiona la hiperglucemia (García et al; 2020). La oxidación en el ADN llega a ocasionar mutaciones génicas, inestabilidad microsatelital y afectación en la unión de los factores de transcripción; las RNS pueden llegar a atacar al ADN causando nitración y

desaminación de las purinas (Carvajal; 2019). Las proteínas sufren diversas modificaciones por parte de las ROS como la oxidación de la metionina y la cisteína, derivados hidróxidos y carbonilos de la oxidación de las cadenas laterales de algunos aminoácidos; los RNS inducen nitración de las proteínas y cabe mencionar que el daño oxidativo en las proteínas es un proceso irreversible e irreparable y estas proteínas dañadas pueden activar proteosomas para la degradación de las proteínas oxidadas (Carvajal; 2019).

En el SM se ha observado que hay biomarcadores aumentados como son el EO y también ha disminuido la protección de antioxidantes en sangre, es decir, que en concentraciones séricas hay una reducción de vitamina C y α -tocoferol (vitamina E), también hay una disminución de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y aumento de los niveles de oxidación de proteínas y lípidos, por lo tanto hay una sobreproducción de especies oxidantes *in vivo* (Vona et al; 2019).

Se ha sugerido que durante el SM la presencia de varias moléculas aterogénicas provoca un ambiente hipóxico junto con el EO. Estos cambios juntos contribuyen a una mayor producción de ROS en las células, lo que conduce a la activación y el aumento de varias vías inflamatorias, las cuales se han implicado en la aterosclerosis (Varghese, Patel & Yada; 2018).

En el SNC, las ROS y las RNS tienen un papel importante como regular las vías de señalización involucradas en el desarrollo, la plasticidad, la inflamación y la muerte neuronal (Beckhauser et al; 2016; Grimm & Eckert, 2017; Flippo & Strack, 2017; Hernández et al; 2019).

El sistema nervioso (SN) requiere altos niveles de oxígeno para mantener su tasa metabólica alta debido a esto es más vulnerable al estrés oxidativo, como consecuencia ocurre una gran producción de ROS y por ende hay una baja capacidad antioxidante comparándolo con otros tejidos (Waldbaum & Patel, 2010; Li et al, 2013; Johri, Chandra & Beal, 2013; Hernández et al; 2019).

7.3 El Síndrome metabólico y la neurotoxicidad que ocasiona el amiloide beta.

El amiloide β ($A\beta$), es un péptido con una masa molecular de 4kDa y una longitud variable de 40-43 aminoácidos aproximadamente (*Tatarnikova, Orlov, & Bobkova 2015*). Los extremos amino de la proteína se encuentran de forma extracelular y se anclan en el espacio transmembranal. Los extremos carboxilo de la proteína muestran propiedades hidrofóbicas y fibrillogénicas (*Wiatrak et al; 2021*). Los principales polímeros de $A\beta$ que intervienen en la formación de placas amiloides y en la neurotoxicidad son $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ (*Tiwari et al; 2019*).

Los depósitos de péptidos $A\beta$ se observan principalmente en la región del hipocampo y la neocorteza, así como en la vasculatura cerebral (*Chen et al; 2017*). El péptido $A\beta$, está presente en bajas concentraciones en sangre y en el líquido cefalorraquídeo; se produce en forma monomérica soluble, y a concentraciones fisiológicas es un factor neurotrófico y neuroprotector (*Manzano & Mas; 2006*).

El $A\beta$ es un fragmento de una proteína precursora transmembranal de β -amiloide (APP) (*Tatarnikova, Orlov, & Bobkova 2015*). La APP se sintetiza y entra al retículo endoplasmático donde es glicosilada y luego se transporta al aparato de Golgi y es ahí donde completa su maduración y posteriormente se transporta a la membrana plasmática (*Chen et al; 2017*), y es uno de los componentes principales de las placas seniles y deriva de la escisión proteolítica de APP. Hay 2 vías de procesamiento de la APP: la vía amiloidogénica en la cual se produce el péptido $A\beta$ y la no amiloidogénica en donde hay un impedimento de la formación del $A\beta$. Esta glicoproteína de membrana tipo 1 desempeña un papel importante en diversas actividades biológicas donde se incluyen el desarrollo neuronal, la señalización, el transporte intracelular y homeostasis neuronal (*Chen et al; 2017*).

La APP cuenta con 770 aminoácidos, los cuales en la $A\beta$ incluye 28 residuos y 14 residuos adicionales del dominio transmembranal de APP (*Tiwari et al; 2019*).

La patogenia con amiloide inicia con la ruptura de la APP mediante las β -secretasas y las γ -secretasas para producir fibrillas $A\beta$ insolubles, posteriormente la $A\beta$ se oligomeriza, se difunde en las hendiduras sinápticas e interfiere con la señalización

sináptica. Por lo que se polimeriza en fibrillas de amiloide insolubles que se agregan en placas y esta polimerización conduce a la activación de quinasas, lo que conduce a la hiperfosforilación de la proteína τ (tau) asociada a los microtúbulos y su polimerización en ovillos neurofibrilares insoluble. La agregación de placas y ovillos es seguida por el reclutamiento de microglía alrededor de las placas. Esto promueve la activación de la microglía y la respuesta inflamatoria local y esto va conducir a la neurotoxicidad (*Tiwari et al; 2019*).

Díaz et al; (2018) realizaron un estudio en el cual se le aplicó una inyección de $A\beta_{1-42}$ en el hipocampo de ratas a las que se les indujo SM, como consecuencia se produjo un deterioro cognitivo en la memoria de reconocimiento de objetos. Los resultados obtenidos mostraron que el SM aumenta el proceso de demencia como en el caso de la enfermedad de Alzheimer; y esto se puede explicar debido al aumento de las ROS; por otro lado, hubo una disminución de antioxidantes en el hipocampo y la corteza temporal en los animales con SM, los cuales se asocian a la inflamación y muerte celular de las neuronas de estas regiones cerebrales (*Díaz et al. 2018*).

7.4 Síndrome metabólico y enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas son definidas de forma típica por la acumulación de proteínas específicas y la vulnerabilidad anatómica; estas enfermedades comparten procesos fundamentales que se asocian con la disfunción neuronal progresiva y la muerte (*Dugger & Dickson; 2017*). La neurodegeneración puede ser causada por diversos factores como la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la lesión de las neuronas colinérgicas (*Breijyeh & Karaman; 2020*). De acuerdo con *Blossom et al.; (2018)* actualmente los adultos mayores con demencia está aumentando en todo el mundo, y esta enfermedad neurodegenerativa puede afectar a los pacientes con SM (*Ng et al., 2016; De A Boleti, Almeida & Migliolo; 2021*).

La neuroinflamación está asociada a muchos trastornos neurológicos, y la inflamación causada por el SM aumenta la probabilidad y la gravedad de la enfermedad (*Van Dyken & Lacoste; 2018*); la incidencia que actualmente tienen las enfermedades neurodegenerativas es una bomba de tiempo. Las enfermedades neurodegenerativas con más prevalencia son la enfermedad de Huntington, la demencia frontotemporal,

enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (*Katsnelson, De Strooper, & Zoghbi; 2016*).

7.4.1 Enfermedad de Huntington.

La enfermedad de Huntington es una condición autosómica dominante que es heredada y se presenta en adultos de 30 a 50 años de edad. Esta enfermedad se caracteriza por trastornos del movimiento en donde se incluyen corea es decir movimientos involuntarios y pérdida de la coordinación, el deterioro cognitivo y antes de que empiecen los síntomas motores los pacientes presentan síntomas psiquiátricos (*Jiménez et al; 2017*). Durante la enfermedad los pacientes puede presentar la pérdida de peso involuntaria, alteraciones del ritmo circadiano y del sueño, así como disfunción del sistema nervioso autónomo; esta enfermedad (*Roos; 2010*).

La enfermedad de Huntington es causada por una repetición del trinucleótido CAG (citosa, adenina, guanina) que se encuentra en el gen de la huntingtina (*HTT*) (*McColgan & Tabrizi; 2018*) en el brazo corto del cromosoma 4 (*Kim et al; 2021*); los alelos de tipo natural contienen hasta 35 repeticiones de CAG y por tanto en los pacientes con esta enfermedad contienen entre 36 o más repeticiones (*Rubinsztein et al. 1996; Jiménez et al; 2017*). A nivel cerebral ocurre un encogimiento general del cerebro y la degeneración del cuerpo estriado, en específico el núcleo caudado y putamen, con pérdida específica de neuronas espinosas medianas eferentes (*Reiner et al. 1988; Jiménez et al; 2017*).

Existen mecanismos en los que se cree que la mutante de la proteína huntingtina ejerce efectos nocivos en los pacientes con la enfermedad de Huntington, en los efectos patológicos se incluyen excitotoxicidad mediada por el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), disfunción dopaminérgica, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, autofagia desregulada, agregación anormal de proteínas, alteración en la transcripción de genes, así como pérdida del soporte trófico (*Kim et al; 2021*). Para diagnosticar la enfermedad de Huntington se puede basar en los antecedentes familiares o pruebas genéticas; el inicio de la alteración motora se analiza mediante una escala de puntuación (*McColgan & Tabrizi; 2018*) como pueden ser la escala Unified Huntington Disease Rating Scale

(UHDRS) y la escala de capacidades de Shoulson y Fahn que son las más conocidas (*Andhale & Shrivastava; 2022*).

No existe un tratamiento para esta enfermedad, pero existen varias alternativas de tratamiento para tratar con los síntomas de esta enfermedad con el fin de tratar de mejorar la calidad de vida de los pacientes (*Andhale & Shrivastava; 2022*).

7.4.2 Demencia frontotemporal.

La demencia frontotemporal es un síndrome clínico neurodegenerativo que se caracteriza por déficits en el comportamiento de manera progresiva, la función ejecutiva y el lenguaje (*Bang, Spina & Miller; 2015*). El neurólogo checo Pick, en el año 1892 proporcionó la primera descripción de un paciente con demencia frontotemporal (*Pick, 1892; Olney, Spina & Miller 2017*).

La demencia frontotemporal es una de las formas más comunes de demencia en personas de 65 años o más (*Bott et al: 2014*), y es una de las principales enfermedades neurodegenerativas de aparición temprana, ubicado después de la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy (*Bang, Spina & Miller; 2015*).

La demencia frontotemporal engloba a un grupo heterogéneo de síndromes clínicos marcados por la neurodegeneración progresiva y focal de los lóbulos frontal y temporal anterior (*Pasquier; 1997; Bott et al; 2014*). Se estima que aproximadamente el 40% de los casos de esta enfermedad son causados por acumulaciones anormales de la proteína tau de la unión a los microtúbulos (*Bott et al: 2014*). Se estima que el 10% de los pacientes son autosómicos dominantes los cuales presentan los genes *MAPT*, *GRN* y *C9ORF72* que son los responsables de la herencia de la demencia frontotemporal (*Bott et al: 2014*).

La demencia frontotemporal tiene algunas variantes en las que se incluye: A) demencia frontotemporal variante conductual en la cual se presenta con cambios tempranos en el comportamiento, la personalidad, las emociones, el control ejecutivo (*Rascovsky et al.; 2011; Olney, Spina & Miller; 2017*); B) afasia progresiva primaria no fluida donde hay déficits progresivos en el habla, se caracteriza por hablar de forma más lenta, también por mal uso de la gramática y la producción de palabras ya que pueden llegar a tener problemas para comprender oraciones con construcciones sintácticas complejas (*Bang,*

Spina & Miller; 2015); y C) afasia progresiva primaria variante semántica donde los síntomas resultan de la degeneración asimétrica temprana de los lóbulos temporales anteriores y la amígdala, se presenta anomia para personas, lugares, objetos y problemas para encontrar y comprender de palabras (*Bang, Spina & Miller; 2015*). Se estima que la incidencia de esta enfermedad entre 1.61 a 4.1 casos por cada cien mil personas al año (*Pick, 1892; Knopman & Roberts, 2011; Coyle-Gilchrist et al., 2016; Olney, Spina & Miller 2017*). En esta enfermedad el tratamiento se centra en el manejo de los síntomas conductuales mediante el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y dosis bajas de antipsicóticos atípicos (*Bang, Spina & Miller; 2015*).

7.4.3 Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica, resultado de la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, lo que provoca una disminución en el nivel de la dopamina en el cuerpo estriado y conduce a un control motor anormal (*Chia, Tan & Chao; 2020*). La heterogeneidad del Parkinson se respalda por una compleja fisiopatología en donde se incluye el plegamiento incorrecto de la alfa-sinucleína hasta los depósitos de proteína de amiloide y proteína tau, disfunción mitocondrial, factores genéticos y epigenéticos (*Titova et al.; 2017*), también la neuroinflamación ya que juega un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad pues en algunos pacientes se han detectado células microgliales activadas y linfocitos T junto con mediadores proinflamatorios (*Soni & Shah; 2022*).

Fue descrita por primera vez en 1817 por el médico inglés James Parkinson que la nombró como Parálisis Agitans, posteriormente Jean-Marie Charcot la denominó enfermedad de Parkinson (*Titova et al.; 2017*). Esta enfermedad es de las más comunes en el mundo encontrándose en el segundo lugar de las enfermedades neurodegenerativas (*Sveinbjornsdottir; 2016*).

Este trastorno neurodegenerativo provoca demencia en los pacientes y presenta un alto nivel de ROS a nivel mitocondrial (*Zhang & Tian; 2014*); esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a personas de la tercera edad y se estima que causa daños al 2% de la población por encima de los 65 años de edad y al 4% por encima de los 85 años; se

prevé que para el año 2040 el número de personas con la enfermedad de Parkinson supere los 12 millones en el mundo (Dorsey & Bloem; 2018; Dorsey et al.; 2018). Los síntomas que se relacionan con el movimiento son: temblor, rigidez en los músculos, lentitud en los movimientos, inestabilidad postural y dificultad para andar y caminar (figura 6) (Opara et al; 2017). Hay otros síntomas no motores donde se incluye la disfunción olfatoria, anosmia, rigidez muscular, somnolencia diurna excesiva, trastorno del comportamiento del sueño, estreñimiento, depresión, fatiga y pérdida o déficit de memoria de incontinencia (Soni & Shah; 2022). Evidencias recientes han implicado que los componentes del SM pueden contribuir con la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson (Zhang & Tian; 2014) y hay estudios que sugieren que hay una fuerte correlación entre la DT2 y esta enfermedad (Soni & Shah; 2022).

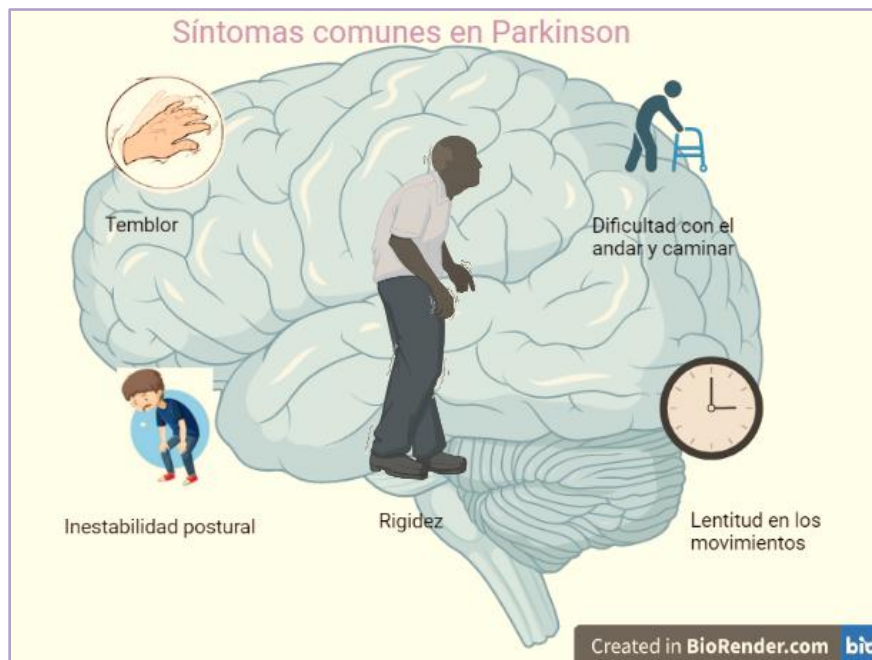


Figura 6. Síntomas relacionados con el movimiento en la enfermedad de Parkinson. Imagen realizada en Biorender.com

7.4.4 Enfermedad de Alzheimer.

Para comenzar se describirá de una de las enfermedades más comunes en la actualidad y de la cual nos enfocaremos en este trabajo. La enfermedad de Alzheimer (EA) fue llamada así por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer es el tipo más común de

demencia y una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad entre la población que envejece (*Kumar et al., 2013; Depypere et al., 2016; Fiest et al., 2016; Cass, 2017; Rojas-Gutiérrez et al; 2017*).

Aproximadamente 47 millones de personas vivían con demencia en 2015 y se prevé que para el 2050 alcance los 152 millones (*Sengoku, 2020; Organización Mundial de la Salud, 2020; Więckowska et al.; 2021*). La EA representa entre el 60 – 80 % de las demencias, y afecta entre 28 y 38 millones de personas alrededor del mundo (*Katsnelson, De Strooper & Zoghbi; 2016*).

En la mayoría de estudios se han observado casos donde la EA es más común entre personas de 50 años o más, por lo que podemos decir que la edad es un factor de riesgo en la aparición de esta enfermedad, cabe mencionar que es considerada una enfermedad multifactorial en la cual engloba muchos factores de riesgo en los cuales se incluye el aumento de la edad ya antes mencionado, factores genéticos, lesiones cerebrales, enfermedades vasculares, infecciones y factores ambientales (*Breijyeh & Karaman; 2020*). Otros estudios han encontrado una relación entre condiciones de RIns y el riesgo de desarrollar demencia, principalmente Alzheimer (*Tyas et al., 2001; Akomolafe et al., 2006; Ahtiluoto et al., 2010; Rojas-Gutiérrez et al; 2017*).

Para detectar la EA los pacientes deben de someterse a muchos estudios como: examen neurológico, imágenes de resonancia magnética (IRM) para las neuronas, exámenes de laboratorio de la vitamina B12 entre otras pruebas, también se deben de tomar en cuenta los antecedentes médicos y familiares de los pacientes (*Breijyeh & Karaman; 2020*).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva, en la cual el proceso neurodegenerativo de esta enfermedad comienza en el área temporal del cerebro, en el hipocampo, y a su vez va progresando a otras áreas del cerebro; esta enfermedad se manifiesta con la pérdida de la memoria, el deterioro cognitivo y cambios en la personalidad y el comportamiento (*Więckowska,et. al; 2021*). La EA se caracteriza por una acumulación anormal de la proteína A β (*Chen et al; 2017*) y esto da como resultado placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en el área más afectada del cerebro, es decir el lóbulo temporal medial y las estructuras neocorticales (*Breijyeh & Karaman; 2020*).

De acuerdo con *Luque-Contreras et al. (2014)* en el SM se presenta un estado de inflamación crónica, dislipidemia, hiperinsulinemia, disglucemia, lesión vascular y estrés oxidativo. De acuerdo a datos obtenidos en *Roriz-Cruz et al. (2007)*, estos mecanismos se relacionan con la EA. Los niveles altos de lípidos circulantes y el desequilibrio de la glucosa contribuyen a la lipoperoxidación, lo que reduce los sistemas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa, provocando altos niveles de metabolismo oxidativo que afectan la estructura celular, y que conllevan a daño neuronal (*Luque-Contreras et al., 2014*).

En la EA existen 2 principales cambios neuropatológicos los cuales son: a) lesiones positivas en donde hay una acumulación de ovillos neurofibrilares, placas amiloides, neuritas distróficas, hilos de neurópilo, entre otros depósitos; b) lesiones negativas la cual son caracterizadas por una atrofia debido a la pérdida neuronal, pérdida del neurópilo y pérdida sináptica (*Breijyeh & Karaman; 2020*). La enfermedad inicia alrededor de 10 a 20 años antes de iniciar con los síntomas y se desarrolla primero de manera asintomática a través de una etapa preclínica larga (*Więckowska et al.; 2021*). Sabemos que esta enfermedad no tiene cura, sin embargo existen medicamentos que pueden atenuar los síntomas. El SM suele acompañar al proceso de envejecimiento, con una prevalencia del 46,7 % entre los mayores de 60 años (*Aguilar et al., 2015; Van Dyken & Lacoste; 2018*).

El SM también se asocia con un poco rendimiento cognitivo y exacerba el riesgo y los resultados de las enfermedades neurodegenerativas, como la EA (*Van Dyken & Lacoste; 2018*).

7.5 Antioxidantes.

Los antioxidantes son aquellas moléculas que son capaces de inhibir la oxidación de otras moléculas (*Gulcin; 2020*), un antioxidante ideal debe ser fácilmente absorbido por el cuerpo y también deben de contrarrestar los radicales libres y neutralizar los oxidantes (*He et al.; 2017*). Es decir los antioxidantes donan electrones a los radicales libres para poder estabilizarlos y no lleguen a dañar a las células como lo podemos ver en la figura 7.

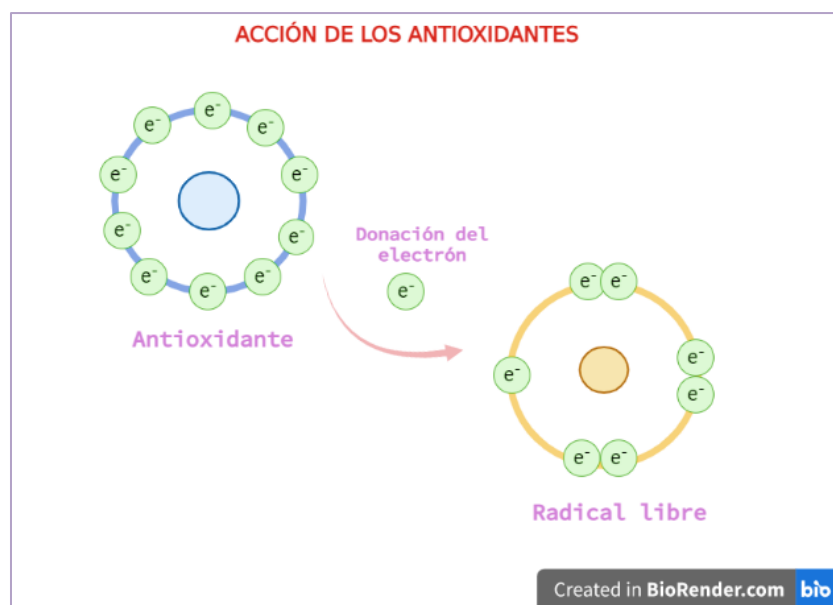


Figura 7. El antioxidante dona un electrón al radical libre para estabilizarlo. Imagen realizada en Biorender.com.

Los antioxidantes evitan o eliminan las enfermedades relacionadas con el EO al contrarrestar el efecto de deterioro de las ROS. Los antioxidantes suavizan los radicales libres y juegan un papel crucial en la conservación de las funciones celulares más finas (Neha, Haider, Pathak & Yar; 2019). Los antioxidantes se clasifican en endógenos y exógenos. Los antioxidantes endógenos son aquellos que se encuentran en nuestro organismo y los antioxidantes exógenos son aquellos que los obtenemos a través de los alimentos (Mayor; 2010). A su vez pueden ser enzimáticos los cuales catalizan a las ROS ya sea de forma directa o indirecta con la finalidad de proteger a las células y los no enzimáticos que pueden neutralizar la oxidación con ayuda de enzimas antioxidantes o también procesando la reacción en la cadena oxidativa (He et al; 2017). Ejemplos de antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPX), tiorredoxina (TRX) (He et al; 2017).

Algunos ejemplos de antioxidantes no enzimáticos son la vitamina C y E, los carotenoides y los polifenoles (como los flavonoides), que son considerado como los principales antioxidantes exógenos y son captadores de radicales libres (Poljsak, Šuput & Milisav; 2013).

El mecanismo de acción de los antioxidantes se observa en la figura 8. Primero el Oxígeno (O_2) se transforma en radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) que posteriormente mediante la enzima SOD ocurre una reacción de dismutación para transformar el $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 , posteriormente la GPX y la CAT transforman el H_2O_2 en agua (H_2O) y también en O_2 en el caso de la CAT; el GPX lleva a cabo este proceso mediante la enzima glutatión reductasa ya que cataliza la reducción del glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH). El H_2O_2 también puede convertirse a radical hidroxilo mediante una reacción catalizada por hierro. El $\bullet OH$ puede atacar a proteínas, ácidos nucleicos y ácidos grasos poliinsaturados con lo que puede generar radicales lipídicos que reaccionan con el O_2 para producir radicales peroxilo ($ROO\bullet$), los cuales se estabilizan produciendo hidroperóxidos ($ROOH$), que a su vez pueden ser descompuestos para generar fragmentos más pequeños. Los antioxidantes fenólicos como flavonoides y tocoferoles llevan a cabo la función de estabilizar a radicales libres derivados de lípidos

(Londoño 2012; Cisneros, 1995; Torres et al.; 2019).

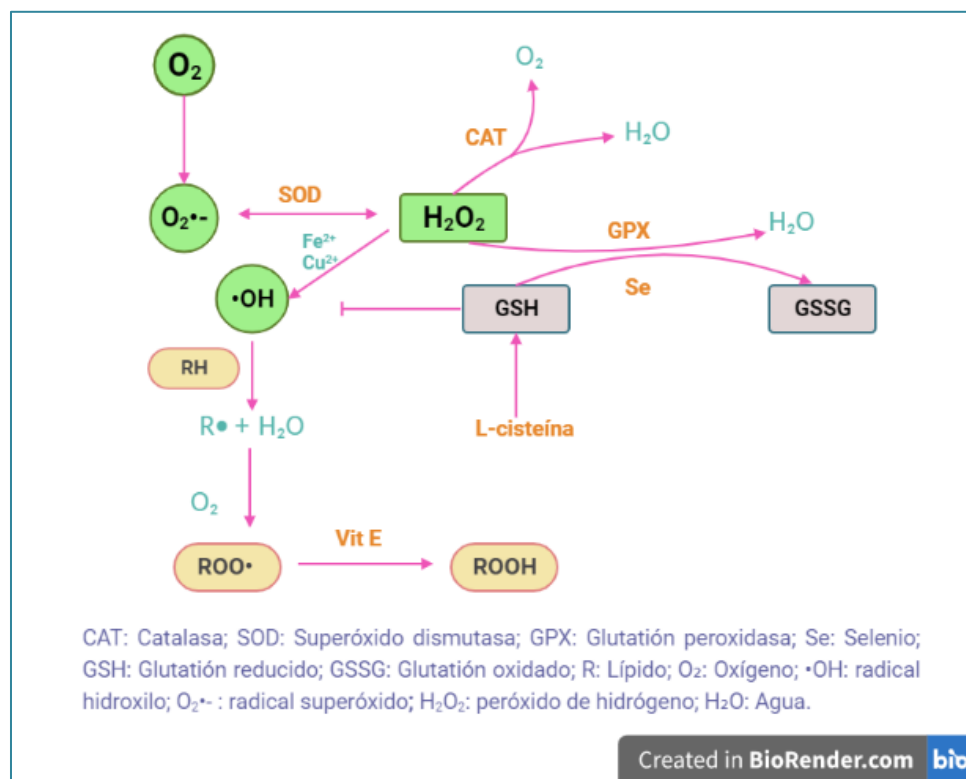


Figura 8. Mecanismos de acción de los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Imagen modificada de Torres et al.; 2019 en Biorender.com.

Los antioxidantes endógenos enzimáticos y no enzimáticos muchas veces no son capaces de controlar la sobrecarga de ROS y por lo tanto provocan un desequilibrio en el organismo causando daño celular y también problemas de salud (Arulselvan et al; 2016), debido a esto se requiere obtener antioxidantes exógenos a partir de la dieta. Si no se lleva una dieta adecuada no se obtendrán los suficientes antioxidantes puede conllevar al desarrollo de diversas enfermedades degenerativas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Arulselvan et al; 2016).

7.6 Ácido ferúlico.

Los ácidos fenólicos son metabolitos secundarios los cuales tienen muchas propiedades biológicas y hay una diversidad de estructuras químicas (Zduńska, Dana, Kolodziejczak & Rotsztein; 2018). Los polifenoles se van a agrupar en varias familias y subfamilias de acuerdo a su composición química ya sea en flavonoides (donde se incluyen flavonoles, flavan-3-oles, antocianidinas, flavonas, flavanonas, isoflavonas y calconas) y no flavonoides (que comprenden ácidos fenólicos, estilbenos, tirosol, curcuminoides, lignanos, saponina y taninos) (Del Rio et al., 2013; Caruso et al.; 2022). El ácido ferúlico (AF) pertenece a los ácidos fenólicos, el cual pertenece a una subfamilia de los polifenoles (Di Giacomo et al; 2022).

El AF ácido ([E] 3-[4-hidroxi-3-metoxi-fenil] propil-2-enoico) pertenece a los ácidos hidroxicinámicos, los cuales se caracterizan por tener un anillo aromático que lleva un grupo carboxilo y uno o más grupos hidroxilo (Figura 9) (Van Hung; 2016; Di Giacomo et al; 2022).

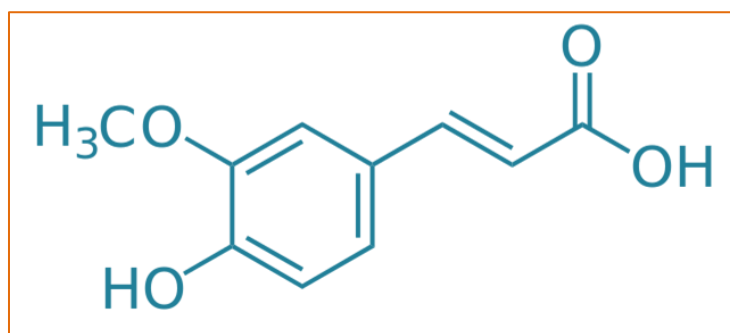


Figura 9. Estructura química del ácido ferúlico

En el año de 1866 se aisló por primera vez de la planta *Ferula foetida* (Sgarbossa, Giacomazza & Di Carlo; 2015), para determinar su estructura y su nombre, se basó en el nombre botánico de la planta (Kumar & Pruthi; 2014).

El ácido ferúlico es una molécula relativamente segura que tiene baja toxicidad (Alam; 2019). El AF tiene varias funciones en las plantas tales como: proteger a las células contra enzimas hidrolíticas durante la germinación (Graf; 1992; Sgarbossa, Giacomazza & Di Carlo; 2015), regular el crecimiento e inhibición de plantas competidoras (Rosazza et al; 1995, Sgarbossa, Giacomazza & Di Carlo; 2015) y ayudar a que las raíces absorban minerales y agua (Lyu & Blum; 1990; Sgarbossa, Giacomazza & Di Carlo; 2015).

El metabolismo del AF en las plantas comienza con los aminoácidos aromáticos a través de la vía del shikimato, al producirse ácido *p*-cumárico a partir de fenilalanina o tirosina, para dar lugar a la formación de ácido cafeico, que posteriormente se convertirá en AF al metilarse (Kumar & Pruthi; 2014; Sgarbossa, Giacomazza & Di Carlo; 2015).

El AF surge del metabolismo de la lignina y la tirosina, el cual se encuentra en semillas de cereales como el arroz (Srinivasan, Sudheer & Menon; 2007), el trigo, avena, centeno y cebada; en los tejidos vegetales como espinacas, en frutas como uvas, y en el perejil (Zduńska, Dana, Kolodziejczak & Rotsztein; 2018).

La fuente principal de ácido ferúlico son los cereales; cabe mencionar que es el principal compuesto fenólico de los extractos hidroalcohólicos de trigo pero puede presentar diferencias según el cultivo. Otros cereales en los que se puede encontrar, es en el salvado de maíz, sorgo, centeno y arroz donde se encuentra como una mezcla de sus ésteres con alcoholes triterpénicos y esteroides, específicamente γ -oryzanol del cual se destacan propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e hipocolesterolémicas (Van Hung; 2016; Di Giacomo et al; 2022).

El papel más importante de los ácidos fenólicos es la actividad antioxidante que tienen y esto va a depender de la cantidad de grupos hidroxilo y metoxi unidos al anillo fenilo (Zduńska, Dana, Kolodziejczak & Rotsztein; 2018).

El AF se absorbe más rápido que cualquier otro compuesto fenólico, después de la absorción, el ácido ferúlico se forma rápidamente como producto de conjugación en el hígado con glucurónidos, sulfato y sulfoglucurónido (Alam; 2019).

Las funciones principales del AF es inhibir las ROS o RNS y las enzimas que catalizan la generación de radicales libres, además de ser un potenciador de la actividad de las enzimas eliminadoras (Zduńska, Dana, Kolodziejczak & Rotsztein; 2018). El AF es antiinflamatorio, antimicrobiano, anticancerígeno, tiene actividad antiarrítmica, y se ha demostrado que tiene efectos antidiabéticos y reduce el daño de células nerviosas y repara células dañadas (Zduńska, Dana, Kolodziejczak & Rotsztein; 2018).

La importancia fisiológica del AF depende también de la disponibilidad para la absorción y la interacción con los tejidos diana (Srinivasan, Sudheer & Menon; 2007). El cuerpo absorbe más fácilmente el AF y puede permanecer en la sangre más tiempo que otros ácidos fenólicos (Zduńska, Dana, Kolodziejczak & Rotsztein; 2018), debido a que ayuda a que los radicales libres puedan ser eliminados y mantiene una estabilidad en las células. El AF posee propiedades antienviejamiento de la piel, es capaz de proteger los fibroblastos, la elastina, el colágeno y los queratinocitos y esto fue demostrado en un estudio en el que ayudó a prevenir el daño a la piel, el cual es causado por la contaminación del aire y la radiación UV a través de mecanismos de eliminación de radicales (Girsang et al; 2020; Drăgan et al 2018; Di Giacomo et al; 2022).

Los ácidos fenólicos han sido considerados como posibles agentes terapéuticos contra diversas enfermedades en las que se incluyen cáncer, diabetes, disfunción cardiovascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades de la piel, y las enfermedades neurodegenerativas (Srinivasan, Sudheer & Menon; 2007).

En algunos estudios se ha informado que el AF tiene propiedades regenerativas y angiogénicas (Turkez et al; 2022; Di Giacomo et al; 2022) también tiene efectos antivirales y antiinflamatorios y recientemente se reportó en un análisis de acoplamiento molecular de alta gama que podría inhibir la proteína de membrana del SARS-CoV-2 (Bhowmik et al; 2020; Di Giacomo et al; 2022).

7.7 Ácido ferúlico en modelos de Alzheimer.

Como se ha mencionado el AF tiene diversas propiedades que pueden ayudar a combatir diversas enfermedades, ya que se ha demostrado que el ácido ferúlico previene la diabetes tipo 2, la obesidad y la enfermedad de Alzheimer (*Alam; 2019*).

El AF se ha considerado como una estrategia neuroprotectora ya que se sabe que tiene diversas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes; en diversos estudios se ha sugerido que una administración a largo plazo podría ayudar a evitar la progresión de la enfermedad de Alzheimer, ya que se ha visto que ayuda a mejorar la patología de esta enfermedad al prevenir la neurodegeneración en varias regiones del cerebro; además, se ha demostrado que inhibe las agregaciones de oligómeros de A β (*Di Giacomo et al; 2022*).

Un estudio realizado por *Yan et al. (2001)* informaron que la producción de IL-1 β , la neuroinflamación y la gliosis, inducidas por la inyección intracerebroventricular de A β en el hipocampo del ratón, fueron contrarrestadas por el pretratamiento con ácido ferúlico durante 4 semanas; y fue capaz de mejorar la pérdida de memoria (*Di Giacomo et al; 2022*).

Los efectos neuroprotectores del ácido ferulico también se demostraron en un estudio *in vitro* en donde las neuronas dañadas por el estrés oxidativo y la neurotoxicidad desencadenada por la acumulación anormal de placas de A β (*Sultana et al; 2005; Thapliyal; 2021*).

En otro estudio realizado por *Cho et al. (2005)* demostraron que la administración a largo plazo de AF en ratones, previno la activación inducida por A β ₍₁₋₄₂₎ de los astrocitos, que liberan radicales libres y citoquinas proinflamatorias después de la activación de A β , lo que da como resultado el perfil inflamatorio de la EA (*Sgarbossa Giacomazza & Di Carlo; 2015*).

Se ha visto que el AF en forma esterificada actúa como prebiótico, ya que permite el crecimiento de *lactobacilos* y *bifidobacterias* en el tracto gastrointestinal; ya que ayudan a la homeostasis de la microbiota intestinal, ya que si se deteriora contribuiría a diversas enfermedades donde podemos incluir a la neurodegeneración (*Antonopoulou et al. 2022; Di Giacomo et al; 2022*).

Estudios realizados *in-silico* demostraron la interacción del AF con depósitos de A β a través de enlaces hidrógeno resultan en un impedimento en la agregación del amiloide interfiriendo con la formación de hojas β (Cui; et al 2013; Thapliyal; 2021).

7.8 Ácido ferúlico en modelos de síndrome metabólico.

Como ya se ha mencionado el SM es un conjunto de anomalías metabólicas que afecta generalmente a los adultos, y esto se atribuye a patrones dietéticos actualmente se ha tratado de buscar compuestos para reducir los componentes del SM por lo que se ha tomado en cuenta el papel antioxidante y farmacológico de los ácidos fenólicos y sus derivados (Wang et al; 2015).

Los ácidos fenólicos se encuentra en diversos alimentos como verduras, frutas y cereales, generalmente se metabolizan y circulan en el organismo como metabolitos glucuronizados, sulfatados y metilados, a su vez mostrando su actividad biológica (Heleno et al; 2015; Ye, et al; 2022). Se ha demostrado que el consumo de alimentos integrales con alto contenido de ácido fenólico y fibra dietética tiene muchos efectos beneficiosos ya que reducen el riesgo de SM (Shewry & Ward; 2012; Ye, et al; 2022).

Los ácidos fenólicos tienen un papel importante sobre el SM ya que se ha visto que pueden mejorar varios de sus componentes a través de diferentes mecanismos, unos de los más importantes es el mejorar la función de las células β del páncreas, también contribuyen a la secreción de insulina y mejoran la captación de la glucosa (Adisakwattana, 2017; Ye, et al; 2022) y su tolerancia así como también mejoran el metabolismo de los lípidos (Ardiansyah et al ;2006; Zhao & Moghadasian; 2008; Wang et al; 2015).

Como se ha mencionado el AF tiene efectos protectores y terapéuticos, en un estudio realizado por Son; et al (2011) evaluaron a ratones alimentados con una dieta alta en grasas, a los cuales el AF redujo significativamente los niveles de glucosa en la sangre y la actividad de glucosa-6-fosfatasa (G6pasa) y fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK), las cuales son enzimas gluconeogénicas hepáticas, y a su vez aumentó las concentraciones de glucógeno e insulina y la actividad de la enzima glucocinasa (GK). Por lo tanto se puede decir que lo que ocurrió fue que el AF suprimió la expresión de

G6pasa y PEPCK al fosforilar e inactivar FoxO1 que es un factor de transcripción y por ende mejorar los niveles de glucosa en sangre (*Kinyua et al; 2018; Ye, et al; 2022*).

Otro estudio realizado por *Senaphan et al; (2015)* demostró que el AF mejora el SM producido por una dieta alta en carbohidratos y grasas en ratas; ya que mejoró la sensibilidad a la insulina, perfil lipídico y función endotelial; así como también disminuyó la presión arterial, el estrés oxidativo mediante la regulación a la baja de las NADPH oxidasas, la inflamación al inhibir las citocinas inflamatorias y el mantenimiento de la disponibilidad de óxido nítrico, por lo que puede inferir que esto ocurre debido a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que tiene el AF (*Senaphan et al; 2015*).

En otro estudio realizado por *Bocco et al; (2016)* se mostró que en ratones con SM inducido por una dieta alta en grasas combinada con ácido cafeico (CA) y AF obtenidos de *Baccharis uncinella* C. se logró reducir la obesidad ya que probablemente la combinación tenga sus efectos directamente en el tejido adiposo y también lograron revertir la hiperglucemia, la dislipidemia y la esteatosis hepática; los efectos tengan lugar en el hígado como lo demuestran los cambios en la expresión de genes clave implicados en el metabolismo de los lípidos (*Bocco et al; 2016*).

8. DISCUSIÓN

El SM es un conjunto de anomalías metabólicas; se proponen cinco criterios importantes para su detección los cuales son: hiperglucemia, presión arterial elevada, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL y adiposidad central (Xu et al; 2018). Los criterios están muy relacionados con el desarrollo de DT2 y enfermedades cardiovasculares (Rochlani et al; 2017), también el SM se atribuye a factores genéticos y al el estilo de vida como la falta de actividad física y la alta ingesta calórica (Fahed et al; 2022).

En un metanálisis realizado por Mottillo et al.; (2010) indicó que el SM duplica el riesgo de resultados de enfermedad cardiovascular, y a su vez aumenta el doble riesgo de infarto de miocardio y también hay una incremento de 1.5 veces de riesgo de muerte (Guevara et al.; 2019). La fisiopatología del SM cuenta con mecanismos subyacentes donde se incluye la RIns, el EO y la inflamación.

La RIns es la incapacidad que tiene la insulina para estimular la eliminación de la glucosa (Brown & Walker 2016), como resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético (Roden & Shulman, 2019; Mastrototaro & Roden; 2021). El EO es el desequilibrio entre la producción de agentes oxidantes y antioxidantes que pueden llegar a provocar daños en los sistemas biológicos (Forman & Zhang; 2021).

La neuroinflamación está asociada con la EA y esta ocurre en las primeras etapas de la enfermedad mediante el daño oxidativo, la hiperfosforilación de la proteína tau, la acumulación de amiloide β y la disfunción del sistema colinérgico (Michailidis et al.; 2022). Estos mecanismos en conjunto están implicados con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas en las se destaca a la EA, por lo que podríamos deducir que hay una estrecha relación entre el SM y la EA.

La EA es definida como una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se apodera insidiosamente de la memoria, la función cognitiva y de acuerdo a la OMS, aproximadamente de 50 millones de personas en todo el mundo tienen demencia, de las cuales se cree que la EA contribuye al 60-80% de los casos (Haddad et al; 2022), por lo que es la demencia más común y es la sexta causa principal de muerte en la sociedad occidental. La EA se presenta con más frecuencia en adultos mayores; en personas de 85 años (edad en la que más del 30% han desarrollado demencia debido a

la EA), se estima que la patología cerebral comenzó entre los 55 y los 65 años (*Matura et al; 2017; Isaacson et al.; 2018*).

Sabemos que el cuerpo utiliza varios mecanismos de defensa para corregir el EO inducido por la generación excesiva de radicales libres en las células. El sistema de defensa enzimático incluye la acción de enzimas antioxidantes como la SOD, la CAT, la GR y la GPX. Las otras defensas no enzimáticas donde se incluye vitamina E y C, GSH, así como también carotenoides y flavonoides (*Bhatti, Bhatti & Reddy; 2017*). Cuando se desarrolla una enfermedades tanto metabólicas como neurodegenerativas, la acción de los antioxidantes endógenos no es suficiente, por lo que se necesita de la intervención de los antioxidantes exógenos los cuales pueden ser obtenidos de los alimentos como es el caso de los polifenoles que son metabolitos secundarios los cuales tienen muchas propiedades biológicas (*Zduńska, Dana, Kolodziejczak & Rotsztein; 2018*). En diversos estudios se ha considerado al ácido ferúlico, un polifenol con un alto poder antioxidante para la prevención y tratamiento de enfermedades como el SM y EA.

Sabemos que la RIns es un componente fundamental del SM, la cual puede ser inducida por lípidos en el músculo esquelético y tejido adiposos tiene un papel importante en el desarrollo de la DT2.

En un estudio realizado por *Gogoin et al; (2014)* implementaron un tratamiento con AF, el cuál inhibió la RIns inducida por ácidos grasos saturados en el músculo esquelético (*Ye et al; 2022*).

Son, et al; (2010) evaluaron los efectos de la alimentación dietética donde ocuparon orizanol y AF sobre el metabolismo de lípidos y la actividad de las enzimas antioxidantes en ratones alimentados con una dieta rica en grasas, observaron que podrían suprimir la hiperlipidemia inducida por un alto contenido de grasas en ratones mediante el aumento de la excreción fecal de colesterol, triglicéridos y la inhibición de la biosíntesis de ácidos grasos. También logro evitarse el EO inducido por el alto contenido de grasas ya que se mejoró la actividad de las enzimas antioxidantes en el hígado. Este efecto hipolipidémico y la capacidad de mejorar el estado antioxidante del orizanol y el ácido ferúlico muestran que estos compuestos fenólicos pueden ser útiles

para el tratamiento de la obesidad y posiblemente reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con esta (*Son et al; 2010*).

Otro estudio realizado por *Ibitoye & Ajiboye (2018)* donde se administraron diferentes ácidos fenólicos (caféico, ferúlico, gálico y protocatecúico) en ratas con SM inducido por una dieta alta en fructosa, se observó que estos ácidos fenólicos protegen contra la hiperglucemia inducida por la dieta alta en fructosa, la RIns, la inflamación, la dislipidemia y el EO. Por lo que se sugiere el consumo de alimentos ricos en ácidos fenólicos podría ayudar al manejo del SM relacionado con la dieta alta en fructosa (*Ibitoye & Ajiboye 2018*).

En otro estudio se evaluaron varios parámetros que están íntimamente relacionados con el SM y la obesidad en ratones, los cuales mejoraron con el tratamiento de AF. Se demostró que el ácido ferúlico podría ayudar como una posible terapia para el tratamiento de la obesidad ya que se observó que su administración previno la adiposidad visceral inducida por una dieta alta en grasas y el aumento de peso corporal a través de mecanismos que implican la modulación de las hormonas que regulan la ingesta de los alimentos (insulina, grelina y leptina), también la inhibición de la actividad de la amilasa y la lipasa séricas, y la supresión de la actividad derivada de los adipocitos, las citocinas proinflamatorias MCP-1 y TNF- α (*De Melo et al; 2017*).

A continuación se presentan algunos estudios para investigar el papel potencial del ácido ferúlico contra la EA.

Ohashi et al; (2022) realizaron un estudio en donde combinaban cúrcuma con AF encontraron que esta combinación ejerce una función de citoprotector sobre los efectos citotóxicos inducidos por A β , a través de múltiples mecanismos donde se incluye la supresión de la agregación de A β y los efectos antioxidantes, en comparación con el tratamiento único con cúrcuma o AF solos. Estos estudios sugieren que la combinación de ambos puede proporcionar una estrategia eficaz para la prevención y el tratamiento de la EA en humanos (*Ohashi et al; 2022*).

El estudio realizado por *Kikugawa et al; 2016*, se demostró que el pretratamiento de neuronas corticales cerebrales primarias con AF ejercía un efecto protector frente a la citotoxicidad inducida por A β _{25–35}; y el ácido ferúlico pudo inhibir la agregación de

A β _{25–35}, A β _{1–40} y A β _{1–42} y desestabilizar A β preagregado (*Kikugawa et al. 2016; Di Giacomo et al; 2022*).

Otro estudio realizado por *Rosini et al., (2019)* probaron un derivado del AF en el que se conjugaba con el agonista del receptor NMDA, la memantina, para explorar la posible conexión entre los receptores de NMDA, el EO y el péptido amiloide- β en la EA. El conjugado de AF fue capaz de proteger a las células SH-SY5Y humanas de la neurotoxicidad por A β y de reducir la muerte neuronal inducida por ROS (*Rosini et al; 2019; Di Giacomo et al; 2022*).

En otro estudio se encontró que la administración prolongada por vía oral de AF puede aliviar significativamente la exacerbación de ROS en ratones con EA (*Zafeer et al; 2019 Wang, Wu & Lu; 2021*).

Otro estudio se encontró que el aumento de la expresión de la proteína carbonilo, puede inhibirse mediante el pretratamiento con AF en modelos animales con EA, lo que indica que la AF puede inhibir EO en el cerebro de modelos animales con EA (*Wang, Wu & Lu; 2021*).

Rui et al; (2018) encontró que AF puede reducir el aumento de la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en el tejido cerebral de ratones modelo EA. (*Wang, Wu & Lu; 2021*).

En el estudio realizado por *Mori et al; (2017)* mostró que el AF, administrado por vía intragástrica (30 mg/kg) durante 3 meses, mejoró la memoria en los ratones transgénicos APP/PS1 y redujo los depósitos de A β , la astrocitosis, la microgliosis, la sinaptotoxicidad, el procesamiento amiloidogénico de la APP, la neuroinflamación y el estrés oxidativo (*Mori et al; 2017; Di Giacomo et al; 2022*).

Por lo que podemos decir que de acuerdo a estos estudios el AF es un potencial antioxidante en la terapia del SM y la EA.

9. CONCLUSIÓN

El SM trae consigo implicaciones en la inflamación crónica, la RIns y estrés oxidativo; que esto a su vez está muy relacionado con el desarrollo enfermedades neurodegenerativas como la EA por lo que es de suma importancia se siga investigando.

La suplementación de AF ha demostrado tener efectos beneficiosos para el SM y las enfermedades neurodegenerativas como es el caso de la EA; por lo que es un potente antioxidante para desarrollar más investigaciones que contribuyan al desarrollo de fármacos para el tratamiento de estas enfermedades.

Es necesario enseñar a la población las consecuencias que pueden traer a largo plazo los malos hábitos alimenticios; es decir al aumento de la ingesta de dietas altas en carbohidratos o en azúcares; así como también la falta de actividad física ya que esto puede contribuir con el desarrollo de la obesidad, RIns, SM hasta en desarrollo de DT2, ya que se ha visto que las enfermedades cardiovasculares van en aumento en nuestro país por lo que hay que poner especial atención en ello por ende tratar de incrementar el consumo de verduras y frutas que no contengan mucha azúcar; carnes magras; y dejar el consumo de bebidas alcohólicas y azúcares e incrementar las actividades físicas por lo menos 30 minutos al día.

Además es importante realizarse estudios regulares como química sanguínea, perfil lipídico o glucosa en ayunas ya que pueden dar un panorama del estado de salud de una persona y esto sirve como medida de prevención ante el SM.

En lo que respecta a las enfermedades neurodegenerativas, estas no tienen una cura y muchas veces no se detectan a tiempo el inicio de la enfermedad por lo que es importante poner especial atención a los primeros síntomas y sobre todo si hay antecedentes familiares.

10. REFERENCIAS

1. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart J.C., James W. P, Loria C. M., & Smith Jr., S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
2. Andhale, R., & Shrivastava, D. (2022). Huntington's Disease: A Clinical Review. *Cureus*, 14(8).
3. 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.
4. Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
5. Bhatti, J. S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders—A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1066-1077.
6. Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1672-1682.
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.
8. Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
9. Bocco, B. M., Fernandes, G. W., Lorena, F. B., Cysneiros, R. M., Christoffolete, M. A., Grecco, S. S., Lancellotti C.L., Romoff P, Lago J.H., Bianco A.C., & Ribeiro, M. O. (2016). Combined treatment with caffeic and ferulic acid from *Baccharis uncinella*

- C. DC. (Asteraceae) protects against metabolic syndrome in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49.
10. Bott, N. T., Radke, A., Stephens, M. L., & Kramer, J. H. (2014). Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegenerative disease management*, 4(6), 439-454.
 11. Carvajal Carvajal, Carlos. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100.
 12. Carrasco, N. F., Galgani, F. J. E., & Reyes, J. M. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 827-837.
 13. Carocho, M., & Ferreira, I. C. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and chemical toxicology*, 51, 15-25.
 14. Nava, C. M., & Gevorkian, G. (2016). LPS-induced murine neuroinflammation model: main features and suitability for pre-clinical assessment of nutraceuticals. *Current neuropharmacology*, 14(2), 155-164.
 15. Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205-1235.
 16. Chia, S. J., Tan, E. K., & Chao, Y. X. (2020). Historical perspective: Models of Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2464.
 17. Cisneros Prego, E. (1995). La glutatión reductasa y su importancia biomédica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14(1), 0-0.
 18. De A. Boleti, A. P., Almeida, J. A., & Migliolo, L. (2021). Impact of the metabolic syndrome on the evolution of neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 16(4), 688.
 19. De Melo, T. S., Lima, P. R., Carvalho, K. M. M. B., Fontenele, T. M., Solon, F. R. N., Tomé, A. R., De Lemos, T. L. G., Da Cruz Fonseca, S. G., Santos, F. A., Rao, V. S. & De Queiroz, M. G. R. (2017). Ferulic acid lowers body weight and visceral fat accumulation via modulation of enzymatic, hormonal and inflammatory changes in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 50.

20. Diaz, A., Escobedo, C., Treviño, S., Chávez, R., Lopez-Lopez, G., Moran, C., Guevara, J., Venegas, B. & Muñoz-Arenas, G. (2018). 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.
21. Di Giacomo, S., Percaccio, E., Gullì, M., Romano, A., Vitalone, A., Mazzanti, G., Gaetani, S. & Di Sotto, A. (2022). Recent Advances in the Neuroprotective Properties of Ferulic Acid in Alzheimer's disease: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(18), 3709.
22. Dorsey, E., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's disease*, 8(s1), S3-S8.
23. Dugger, B. N., & Dickson, D. W. (2017). Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(7), a028035.
24. Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689-709.
25. García-García, F. J., Monistrol-Mula, A., Cardellach, F., & Garrabou, G. (2020). Nutrition, bioenergetics, and metabolic syndrome. *Nutrients*, 12(9), 2785
26. Guevara-Cruz, M., Flores-López, A. G., Aguilar-López, M., Sánchez-Tapia, M., Medina-Vera, I., Díaz, D., Tovar, A. R. & Torres, N. (2019). Improvement of lipoprotein profile and metabolic endotoxemia by a lifestyle intervention that modifies the gut microbiota in subjects with metabolic syndrome. *Journal of the American Heart Association*, 8(17), e012401.
27. Gulcin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology*, 94(3), 651-715.
28. Gupta, A., & Gupta, V. (2010). Metabolic syndrome: what are the risks for humans. *Bioscience trends*, 4(5) Biosci Trends. 2010 Oct;4(5):204-12.
29. Haddad, H. W., Malone, G. W., Comardelle, N. J., Degueure, A. E., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2022). Aducanumab, a Novel Anti-Amyloid Monoclonal Antibody, for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Health Psychology Research*, 10(1).

30. Hernández Espinosa, D. R., Barrera Morín, V., Briz Tena, O., González Herrera, E. A., Laguna Maldonado, K. D., Jardínez Díaz, A. S, Sánchez Olivares, M. & Matuz Mares, D. (2019). El papel de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 62(3), 6-19.
31. He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(2), 532-553.
32. Hiriart U. M., Sánchez, S. C., Velasco, M., Sabido, B. J., & Ortiz, H. R. I. (2019). El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. *Gaceta Médica de México*, 155(5), 541-545.
33. Ibitoye, O. B., & Ajiboye, T. O. (2018). Dietary phenolic acids reverse insulin resistance, hyperglycaemia, dyslipidaemia, inflammation and oxidative stress in high-fructose diet-induced metabolic syndrome rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 124(5), 410-417.
34. Isaacson, R. S., Ganzer, C. A., Hristov, H., Hackett, K., Caesar, E., Cohen, R., Kachko R. & Krikorian, R. (2018). The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: a precision medicine approach. *Alzheimer's & Dementia*, 14(12), 1663-1673.
35. Jimenez, S. M., Licitra, F., Underwood, B. R., & Rubinsztein, D. C. (2017). Huntington's disease: mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(7), a024240.
36. 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.
37. Katsnelson, A., De Strooper, B., & Zoghbi, H. Y. (2016). Neurodegeneration: From cellular concepts to clinical applications. *Sci Transl Med* 8 (364): 364ps18.
38. 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.

39. Kim, A., Lalonde, K., Truesdell, A., Gomes Welter, P., Brocardo, P. S., Rosenstock, T. R., & Gil-Mohapel, J. (2021). New avenues for the treatment of Huntington's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8363.
40. Kouvari, M., D'cunha, N. M., Travica, N., Sergi, D., Zec, M., Marx, W., & Naumovski, N. (2022). Metabolic syndrome, cognitive impairment and the role of diet: a narrative review. *Nutrients*, 14(2), 333.
41. Kumar, N., & Pruthi, V. (2014). Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Reports*, 4, 86-93.
42. Lei, P., Ayton, S., & Bush, A. I. (2021). The essential elements of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 296.
43. Lizarzaburu Robles, J. C. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. In *Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 74, No. 4, pp. 315-320).
44. Liebner, S., Dijkhuizen, R. M., Reiss, Y., Plate, K. H., Agalliu, D., & Constantin, G. (2018). Functional morphology of the blood–brain barrier in health and disease. *Acta neuropathologica*, 135, 311-336.
45. Londoño Londoño, J. A. (2012). Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad. In *Desarrollo y transversalidad serie Lasallista Investigación y Ciencia*. Corporación Universitaria Lasallista.
46. Lyman, M., Lloyd, D. G., Ji, X., Vizcaychipi, M. P., & Ma, D. (2014). Neuroinflammation: the role and consequences. *Neuroscience research*, 79, 1-12.
47. Mayor Oxilia, R. (2010). Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Revista del instituto de medicina tropical*, 5(2), 23-29.
48. Martínez-Tapia, Ricardo Jesús, Estrada-Rojo, Francisco, Hernández-Chávez, Alonso Alejandro, Barajas-Martínez, Antonio, Islas Escoto, Santiago, Navarro, Luz, & Chavarría, Anahí. (2018). Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(5), 44-53.
49. Mastrototaro, L., & Roden, M. (2021). Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*, 125, 154892.
50. McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*, 25(1), 24-34.

51. Mendrick, D. L., Diehl, A. M., Topor, L. S., Dietert, R. R., Will, Y., La Merrill, M. A., Bouret, S., Varma, V., Hastings, K. L., Schug, T. T., Hart, E. S.G. & Burleson, F. G. (2018). Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicological Sciences*, 162(1), 36-42.
52. Monteiro, R., & Azevedo, I. (2010). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*, 2010.
53. Neha, Kumari; Haider, Md Rafi; Pathak, Ankita; Yar, M. Shahar (2019). Medicinal prospects of antioxidants: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*,
54. Nolan, C. J., & Prentki, M. (2019). Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 16(2), 118-127.
55. Olivares, R. J. A., & Arellano, P. A. (2008). Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de educación bioquímica*, 27(1), 9-18.
56. Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal dementia. *Neurologic clinics*, 35(2), 339-374.
57. Opara, J. A., Malecki, A., Malecka, E., & Socha, T. (2017). Motor assessment in Parkinsons disease. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(3).
58. Ohashi, H., Tsuji, M., Oguchi, T., Momma, Y., Nohara, T., Ito, N., Yamamoto, K., Nagata M., Kimura A. M. & Ono, K. (2022). Combined Treatment with Curcumin and Ferulic Acid Suppressed the A β -Induced Neurotoxicity More than Curcumin and Ferulic Acid Alone. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9685.
59. Park, S. Y., Gautier, J. F., & Chon, S. (2021). Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes & Metabolism Journal*, 45(5), 641-654.
60. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133–2223.
61. Poljsak, B., Šuput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.
62. Rachdaoui N. (2020). Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1770.

63. Reaven, G. M. (1988). Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607
64. Rojas G. E, Muñoz A. G, Treviño S, Espinosa B, Chavez R, Rojas K, Flores G, Díaz A, Guevara J. (2017). Alzheimer's disease and metabolic syndrome: A link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration. *Synapse*, 71(10), e21990.
65. Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 1–58. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110062>
66. Rochlani, Y., Pothineni, N. V., & Mehta, J. L. (2015). Metabolic syndrome: does it differ between women and men? *Cardiovascular drugs and therapy*, 29(4), 329-338.
67. Romano, M. (2011). Mecanismos inflamatorios involucrados en el daño cerebral isquémico agudo. Posibles blancos terapéuticos. Factores pronósticos. *Neurología Argentina*, 3(3), 176-181.
68. Roos, R. A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 1-8.
69. Saklayen, M. G. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 12.
70. Senaphan, K., Kukongviriyapan, U., Sangartit, W., Pakdeechote, P., Pannangpetch, P., Prachaney, P., Greenwald, S.E. & Kukongviriyapan V. (2015). Ferulic Acid Alleviates Changes in a Rat Model of Metabolic Syndrome Induced by High-Carbohydrate, High-Fat Diet. *Nutrients*, 7(8), 6446-6464.
71. Sędzikowska, A., & Szablewski, L. (2021). Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9987.
72. Sgarbossa, A., Giacomazza, D., & Di Carlo, M. (2015). Ferulic acid: a hope for Alzheimer's disease therapy from plants. *Nutrients*, 7(7), 5764-5782.
73. Sherling, D. H., Perumareddi, P., & Hennekens, C. H. (2017). Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 22(4), 365-367.
74. Son, M. J., Rico, C. W., Nam, S. H., & Kang, M. Y. (2010). Influence of oryzanol and ferulic acid on the lipid metabolism and antioxidative status in high fat-fed mice. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 46(2), 150-156.

75. Soni, R., & Shah, J. (2022). Deciphering Intertwined Molecular Pathways Underlying Metabolic Syndrome Leading to Parkinson's disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(15), 2240-2251.
76. Srinivasan, M., Sudheer, A. R., & Menon, V. P. (2007). Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 40(2), 92-100.
77. Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139, 318-324.
78. Takata, F., Nakagawa, S., Matsumoto, J., & Dohgu, S. (2021). Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction. *Frontiers in cellular neuroscience*, 344.
79. Thethi, T., Kamiyama, M., & Kobori, H. (2012). The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 14, 160-169.
80. Titova, N., Padmakumar, C., Lewis, S. J., & Chaudhuri, K. R. (2017). Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *Journal of Neural Transmission*, 124, 907-914.
81. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, 5541-5554.
82. Thapliyal, S., Singh, T., Handu, S., Bisht, M., Kumari, P., Arya, P., Srivastava P. & Gandham, R. (2021). A review on potential footprints of ferulic acid for treatment of neurological disorders. *Neurochemical research*, 46, 1043-1057.
83. Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *The Journal of cell biology*, 217(7), 2273–2289.
84. Torres, O. V., Urrego, R., Echeverri, Z. J. J., & López H. A. (2019). Estrés oxidativo y el uso de antioxidantes en la producción in vitro de embriones mamíferos. Revisión. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 10(2), 433-459.
85. Treviño, S., Vázquez-Roque, R. A., López-López, G., Perez-Cruz, C., Moran, C., Handal-Silva, A., González-Vergarae, 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.

86. Van Dyken, P., & Lacoste, B. (2018). Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood–brain barrier. *Frontiers in neuroscience*, 12, 930.
87. Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gac Med Mex*, 153(7), 852-863.
88. Vona, R., Gambardella, L., Cittadini, C., Straface, E., & Pietraforte, D. (2019). Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
89. Wang, O., Liu, J., Cheng, Q., Guo, X., Wang, Y., Zhao, L., Zhou F. & Ji, B. (2015). Effects of ferulic acid and γ -oryzanol on high-fat and high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. *PloS one*, 10(2), e0118135.
90. Więckowska-Gacek, A., Mietelska-Porowska, A., Wydrych, M., & Wojda, U. (2021). Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing research reviews*, 70, 101397.
91. Wiatrak, B., Piasny, J., Kuźniarski, A., & Gąsiorowski, K. (2021). Interactions of amyloid- β with membrane proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 6075.
92. Ye, L., Hu, P., Feng, L. P., Huang, L. L., Wang, Y., Yan, X., Xiong, J. & Xia, H. L. (2022). Protective Effects of Ferulic Acid on Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Molecules*, 28(1), 281.
93. Zduńska, K., Dana, A., Kolodziejczak, A., & Rotsztein, H. (2018). Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application. *Skin pharmacology and physiology*, 31(6), 332-336.