

Psicoimmunoneuroendocrinología (PINE): un enfoque para la comprensión, prevención y tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la obesidad

Psicoimmunoneuroendocrinologia (PINE): uma abordagem para compreender, prevenção e tratamento do comprometimento cognitivo associado à obesidade

Psychoimmunoneuroendocrinology (PINE): an approach to understanding, prevention and treatment of cognitive impairment associated with obesity

Gustavo Tomás Díaz¹, Cintia Campanella², Guadalupe Pigino³, Cristina López⁴, Santiago Priotto⁵, Gastón Repposi⁶.

¹. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular. Argentina. Correo de contacto: gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar. Doctor en Medicina y Cirugía.

². Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular. Argentina. Correo de contacto: cintiacampanella@gmail.com. Licenciada en Psicología.

³. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular. Argentina. Correo de contacto: guada.pigino@gmail.com. Magister en Oftalmología.

⁴. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud; Argentina. Correo de contacto: crstinablopez@yahoo.com.ar. Doctora en Medicina y Cirugía.

⁵. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud; Argentina. Correo de contacto: santiagopriotto@yahoo.com.ar. Doctor en Ciencias Biológicas.

⁶. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud; Argentina. Correo de contacto: grepposi@fcm.unc.edu.ar. Doctor en Ciencias Biológicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-7325>.

Fecha de Recepción: 2022-07-07 Aceptado: 2022-09-19



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2022 *Pinelatinoamericana*

Resumen

El deterioro cognitivo es un síndrome que disminuye la independencia funcional afectando la cognición, las capacidades motrices y emocionales.

Objetivo: Destacar el valor de un enfoque integral desde la psicoimmunoneuroendocrinología (PINE/PNIE), para la comprensión, prevención y manejo del deterioro cognitivo.

La pérdida de las capacidades cognitivas tiene una evolución neurodegenerativa lenta y progresiva, siendo su máxima expresión la demencia. Es un problema sanitario relacionado con la edad y tiene asociada la obesidad como factor de riesgo. Por ello constituye un desafío de salud pública mundial cada vez mayor, a medida que aumenta el envejecimiento poblacional y la prevalencia global de la obesidad.

Conclusiones: Un abordaje desde la psicoimmunoneuroendocrinología, que incluyera aspectos psicosociales, metabólicos, endócrinos y mantención de un peso saludable, podría ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas previniendo la aparición de deterioro cognitivo o disminuyendo la severidad de los cuadros hasta edades muy avanzadas.

Palabras Claves: psicoimmunoneuroendocrinología; deterioro cognitivo; obesidad; neurodegeneración; demencia.

PSICONEUROINMUNOLOGÍA (PINE): UN ENFOQUE PARA LA COMPRENSIÓN, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA OBESIDAD

GUSTAVO TOMÁS DÍAZ;
CINTIA CAMPANELLA;
GUADALUPE PIGINO;
CRISTINA LÓPEZ;
SANTIAGO PRIOTTO;
GASTÓN REPOSSI

Resumo

O comprometimento cognitivo é uma síndrome que diminui a independência funcional afetando a cognição, as habilidades motoras e emocionais.

Objetivo: Destacar o valor de uma abordagem abrangente da psicoimunoendocrinologia (PINE/PNIE), para a compreensão, prevenção e manejo do comprometimento cognitivo.

A perda das capacidades cognitivas tem uma evolução neurodegenerativa lenta e progressiva, sendo a sua expressão máxima a demência. É um problema de saúde relacionado à idade e está associado à obesidade como fator de risco. Portanto, constitui um crescente desafio de saúde pública global, à medida que o envelhecimento populacional e a prevalência global de obesidade aumentam.

Conclusões: Uma abordagem da psicoimunoendocrinologia, que inclua aspectos psicossociais, metabólicos, endócrinos e manutenção de um peso saudável, poderia ajudar a melhorar a qualidade de vida das pessoas, prevenindo o aparecimento de deterioração cognitiva ou reduzindo a gravidade dos sintomas até idades muito avançadas.

Palavras chaves: psicoimunoneuroendocrinologia; comprometimento cognitivo; obesidade; neurodegeneração; demência.

Abstract

Cognitive impairment conforms a syndrome that decreases functional independence affecting cognition, motor and emotional abilities.

Objective: To highlight the value of a comprehensive approach from psychoimmunoendocrinology (PINE/PNIE), for the understanding, prevention and management of cognitive impairment.

The loss of cognitive abilities has a slow and progressive neurodegenerative evolution, being its maximum expression, dementia. It is a health problem related to age and is associated with obesity as a risk factor. Therefore, it constitutes a growing global public health challenge, as population ages more and more and the global prevalence of obesity increase.

Conclusions: An approach from psychoimmunoendocrinology, which includes psychosocial, metabolic, endocrine aspects and maintenance of a healthy weight, could help to improve the quality of life of people by preventing the appearance of cognitive deterioration and reducing the severity of the symptoms until very old ages.

Keywords: psychoimmunoneuroendocrinology; cognitive impairment; obesity; neurodegeneration; dementia.

Introducción

La pérdida o declive de las capacidades cognitivas, como memoria, lenguaje, percepción visual/espacial y otras en las personas mayores generalmente es una alerta de un estado patológico previo al desarrollo de neuropatologías más graves. Su aparición y evolución están relacionadas con la edad de la persona y sus hábitos de vida, principalmente alimentación y actividad física. Además, el desarrollo de los síntomas también es influenciado por razones socioeconómicas, culturales y psicológicas.

Objetivo: Destacar y valorar el enfoque integral desde la psicoimmunoendocrinología (PINE/PNIE), para la comprensión, prevención y manejo del deterioro cognitivo.

Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo cuya máxima expresión es la demencia, es un síndrome que afecta la independencia funcional de los pacientes debido al deterioro intelectual, motriz y emocional. Su evolución es lenta y progresiva. Las alteraciones fisiopatológicas comienzan años o incluso décadas antes de la aparición de síntomas clínicos (Livingston et al., 2020). En las etapas avanzadas la mayoría de las capacidades cognitivas y funcionales están profundamente afectadas. Frecuentemente se observan cambios del comportamiento como apatía, depresión, agresión, agitación, incapacidad para realizar compras, cocinar, vestirse, higienizarse, tomar la medicación y otras decisiones importantes en la vida diaria (Martyr et al., 2019). La función cognitiva participa en la percepción, el procesamiento de la información, la comunicación, la conducta y las relaciones interpersonales exitosas lo cual es crucial para la integración social y la conformación de redes sociales saludables. Su deterioro impacta significativamente en la salud, entendida como un todo, en el bienestar y la calidad de vida (Shafto et al., 2020). Así, entender cómo mantener la independencia funcional sería clave en estos procesos a fin de diseñar su prevención y tratamiento efectivos.

El deterioro cognitivo y la demencia son problemas sanitarios frecuentemente relacionados con la edad y constituyen un desafío de salud pública mundial a medida que aumenta el envejecimiento poblacional. En efecto, más del 90 % de los casos de demencia se desarrollan después de los 60 años y el 32 % en los mayores de 85 años (Danat et al., 2019). Actualmente hay evidencias crecientes provenientes de estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que asocian fuertemente el deterioro cognitivo y el mayor riesgo de padecerlo, con la obesidad (Tang et al., 2021; Lee y Yau, 2020; Miller y Spencer, 2014).

Obesidad, una epidemia global

La OMS define a la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 se considera sobrepeso, y superior a 30, obesidad (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Argentina muestra, lamentablemente, elevada prevalencia de obesidad en ambos sexos, que se relaciona también con algunas variedades de tumores. (Navarro et al., 2003; Navarro et al., 2004; Aballay et al., 2013; Pou et al., 2016; Tumas et al., 2019; Becaria Coquet et al., 2020; Pou et al., 2020).

Actualmente, la obesidad es un problema mundial desde un punto de vista epidemiológico. En base a un análisis de los treinta países más poblados, que representan el 77,5% de la población mundial, se estableció una clasificación en la que se consideran diferentes estadios (Jaacks et al., 2019), a saber:

-Etapa 1: de transición hacia la obesidad, se caracteriza por mayor prevalencia en mujeres comparado con los hombres, se ve en principalmente en población con un nivel socioeconómico más alto, y con más frecuencia en adultos en comparación con los niños. Muchos países del sur de Asia y África subsahariana se encuentran en esta etapa.

-Etapa 2: hay un aumento de prevalencia en los adultos, menor entre los niños, con reducción de la brecha de género y las diferencias socioeconómicas. Muchos países de América Latina y Medio Oriente se encuentran en esta etapa. Los países de ingresos altos de Asia oriental se encuentran en esta etapa, aunque con una prevalencia de obesidad mucho menor.

-Etapa 3: aumenta la prevalencia de la obesidad entre las personas con un nivel socioeconómico bajo superando a las de nivel alto. En el estrato socioeconómico alto se observa un estancamiento de la obesidad entre las mujeres y los niños. La mayoría de los países europeos se encuentran actualmente en esta etapa.

Los autores de este artículo proponen también una cuarta etapa en la cual, gracias a la intervención sanitaria y mejoramiento de los hábitos de vida, los países pudiesen evidenciar una disminución de la prevalencia de la obesidad (Jaacks et al., 2019). Sin embargo los datos epidemiológicos actuales muestran muy pocas señales de que esto vaya a ocurrir en el corto plazo.

Actualmente se prevé que el costo de los Servicios de Salud asociados con la obesidad o el sobrepeso aumenten a nivel mundial. Las estrategias de prevención se centran principalmente en mejorar la calidad de la ingesta dietética y reducir los estilos de vida sedentarios. Sin embargo, su éxito ha sido limitado, especialmente en lo que respecta al mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso (Jaacks et al., 2019; Spinosa et al., 2019). Es conceptualmente importante percatarse que la obesidad constituye una sindemia, es decir la asociación de alteraciones médicas de tipo físico, cognitivo y emocionales asociados a problemas sociales, económicos y

culturales. Es por ello que es necesario tener una visión amplia e integral para dar una respuesta acorde a la persona y su contexto social y cultural, como lo plantea el enfoque PINE (Mendenhall et al., 2017).

La fisiopatogenia de la obesidad es compleja, varía entre las personas y diferentes sociedades y culturas. Uno de los factores con una asociación más fuerte con la obesidad es el nivel socioeconómico. En los países desarrollados, la obesidad afecta de manera desproporcionada a las personas de clases sociales más bajas, particularmente en el caso de las mujeres (Sobal y Stunkard, 1989). La razón de esta disparidad socioeconómica en la prevalencia de la obesidad aún no está completamente explicada, pero se atribuye a la mayor disponibilidad de alimentos ricos en calorías y de bajo costo en las áreas más desfavorecidas en comparación con los vecindarios más prósperos (Larson et al., 2009). El entorno alimentario local, un concepto que significa la disponibilidad de alimentos para comprar cerca del hogar (nutritivos como frutas y verduras o de alimentos poco saludables como bocadillos y comida chatarra), ligado a conceptos culturales, es uno de los factores contribuyentes a este fenómeno. En distintos estudios se observaron disparidades en la disponibilidad de alimentos tanto saludables como no saludables en comunidades con diferentes ingresos económicos y con características culturales especiales. El entorno alimentario local en muchos casos se asocia con conductas obesogénicas (Aguirre, 2007; Cobb et al., 2015).

Tejido adiposo, funciones metabólicas y endócrinas

El tejido adiposo regula la homeostasis energética actuando como reservorio calórico y regulador endócrino. En condiciones de exceso de glucosa, la almacena en forma de triglicéridos, mientras que en condiciones de déficit de nutrientes se los suministra a otros tejidos a través de la activación de la lipólisis (Birsoy et al., 2013). En las últimas décadas, la sobrenutrición y el sedentarismo aumentaron las tasas de obesidad en todo el mundo, creando una emergencia sanitaria mundial debido al aumento concomitante de patologías asociadas a la obesidad, tales como: resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, y diversos tipos de cáncer (Choe et al., 2016) y demencia (Winblad et al., 2016). En respuesta a alteraciones en el estado energético el tejido adiposo dinámicamente modifica el número y/o tamaño de los adipocitos y se producen fenómenos de transdiferenciación celular del tejido adiposo (Choe et al., 2016). Simultáneamente, en el estroma del tejido adiposo su lecho vascular sufre modificaciones proliferativas y/o funcionales, alterándose la modulación del tejido adiposo como reservorio de energía y órgano endocrino. Esta serie de eventos se denomina en conjunto “remodelación del tejido adiposo”. Así, en condiciones fisiopatológicas como la obesidad, la remodelación anómala del tejido adiposo puede inducir una desregulación de las citocinas, hormonas y metabolitos bioactivos, secretados por el tejido adiposo, lo que provoca estrés metabólico y trastornos en distintos órganos blanco de estas citocinas (Chawla et al., 2011).

El tejido adiposo es el órgano endócrino más grande del ser humano ya que produce citocinas, hormonas y péptidos adicionales, denominados colectivamente adipocinas. Su liberación en respuesta a cambios en el estado nutricional indica que el tejido adiposo actúa como un órgano clave involucrado en la modulación del homeostasis energética (Rondinone, 2006; Dain et al., 2010). Una de las adipocinas más importantes es la leptina, la cual inhibe el apetito al regular circuitos neuronales cerebrales, actúa sobre receptores de superficie expresados en las neuronas AGRP en el hipotálamo lateral y las neuronas liberadoras de proopiomelanocortina en el hipotálamo medial modulando la orexia (Myers et al., 2010). En ratones homocigotos *ob/ob*, los cuales poseen una mutación que impide la producción de leptina, o ratones *db/db*, que expresan una mutación en el receptor de leptina, se observó un apetito descontrolado y el consiguiente exceso de ingesta de alimentos que los llevó a la obesidad (Pelleymounter et al., 1995). La leptina reduce el apetito, promueve la oxidación de lípidos y la biogénesis mitocondrial acelerando el gasto de energía en los tejidos periféricos mediante la señalización local y regulación de factores derivados del cerebro (Su et al., 2019; Minokoshi et al., 2002; Guo et al., 2008).

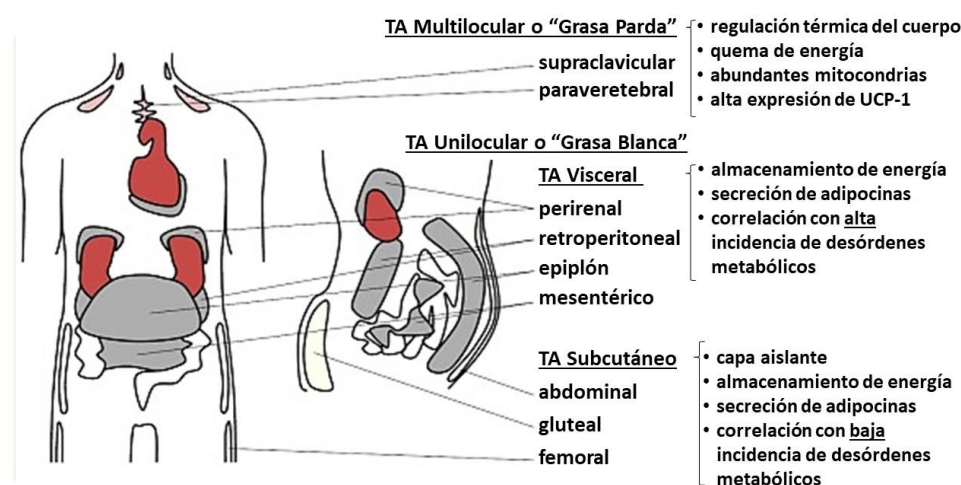


Figura N° 1: Funciones del tejido adiposo en la homeostasis energética y la regulación térmica. En los humanos, el tejido adiposo (TA) multilocular o "grasa parda", localizado alrededor de los hombros y las costillas contribuye a la generación de calor. Los adipocitos multiloculares tienen abundantes mitocondrias y expresión de UCP-1 relacionada con la termogénesis. Recientemente se ha especulado que la eficiencia de este tejido para quemar grasa podría aprovecharse para reducir la obesidad. El TA unilocular o "grasa blanca" visceral y subcutánea poseen capacidades considerables para el almacenamiento de energía. El TA visceral rodea los órganos intraabdominales, mientras que TA subcutáneo se extiende por todo el cuerpo debajo de la piel. Estos tejidos grasos secretan diversas adipocinas para regular la homeostasis energética. El TA visceral está más fuertemente asociado con los trastornos metabólicos inducidos por la obesidad que el subcutáneo Esquema modificado de Choe et al., 2016.

En humanos, los niveles de leptina en sangre se hallan elevados en la obesidad, asociados con resistencia a esta adipocina. Esta resistencia a la leptina, muy similar a la resistencia a la insulina observada en la diabetes tipo 2, podría deberse a perturbaciones en los receptores de leptina y/o alteraciones en la transferencia de esta hormona desde la sangre al líquido cefalorraquídeo. Así, los niveles alterados de leptina hipotalámica terminarían afectando la inhibición del control del apetito y el metabolismo de lípidos (Myers et al., 2010).

Otras adipocinas son:

-Adiponectina, hormona más abundante secretada por los adipocitos, participa en los metabolismos de la glucosa y los ácidos grasos. Posee efectos antiobesidad, disminuye la insulino resistencia en diabetes, estimula la oxidación de lípidos y las respuestas antiinflamatorias disminuyendo las complicaciones de la obesidad (da Silva Rosa et al., 2021). Sus niveles plasmáticos están reducidos en la obesidad, constituyendo un indicador clínico de trastornos metabólicos (Lara-Castro et al., 2006).

-Resistina, secretada principalmente por el tejido adiposo visceral, aumenta en la obesidad afectando la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina, lo que implica que los niveles elevados de resistina pueden relacionar la obesidad con el riesgo de padecer diabetes (Steppan et al., 2001).

-Nesfatina, derivada principalmente del tejido adiposo subcutáneo, modula el apetito según el estado nutricional (Ramanjaneya et al., 2010).

-Adipocinas lipídicas o "lipocinas", como el ácido graso palmitoleico (16:1 n7) el cuál actúa mejorando la sensibilidad a la insulina muscular y suprime la acumulación de grasa en el hígado (Cao et al., 2008).

La obesidad y la alteración de los niveles de adipocinas se asocian con la activación de respuestas celulares, como el denominado "estrés del retículo endoplásmico". Los ratones *ob/ob* deficientes en leptina muestran estrés del retículo endoplásmico en células del hipotálamo ya a los 10 días de edad. Este fenómeno es observable en neuronas del sistema nervioso central antes del desarrollo de alteraciones en la homeostasis de la glucosa, de liberación de proopiomelanocortina, seguido de modificaciones en la ingesta y obesidad (Myers et al., 2010; Park et al., 2020). El incremento del estrés del retículo endoplásmico también se observa en la encefalopatía diabética y otras demencias, y es señalado como uno de los principales eventos que llevan a la muerte neuronal en patologías neurodegenerativas (Park et al., 2020).

En individuos con peso normal las células inmunitarias residentes en el tejido adiposo liberan citocinas antiinflamatorias, que ayudan a mantener la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, este mecanismo se encuentra alterado en la obesidad, ya que el tejido adiposo comienza a secretar moléculas proinflamatorias, las que junto a los altos niveles de lípidos circulantes provocan lipotoxicidad en otros

tejidos. Esta situación conduce a la generación y mantenimiento de un estado crónico inflamatorio sistémico de bajo grado e induce resistencia a la insulina (Chawla et al., 2011; Dain et al., 2016).

Dieta y cerebro

La dieta hipercalórica y el sedentarismo predisponen a la obesidad y la diabetes, factores ambos de riesgo para la neurodegeneración del hipocampo y los deterioros cognitivos. La inflamación sistémica de bajo grado presente en la de obesidad desencadenaría neuroinflamación hipocampal perjudicando la neuroplasticidad (Lee y Yau, 2020). El consumo de una dieta rica en grasas lleva a niveles crónicamente elevados de ácidos grasos libres circulantes, estos generan lipotoxicidad, inflamación sistémica de bajo grado y resistencia a la insulina (Lee et al., 2013; Snodgrass et al., 2013). De tal modo, la restricción calórica y la actividad física son intervenciones no farmacológicas críticas para detener la patogénesis desde la obesidad temprana hacia la neurodegeneración tardía del hipocampo. En respuesta al ejercicio físico, los órganos periféricos, incluido el tejido adiposo, los músculos esqueléticos y el hígado, secretan citocinas denominadas genéricamente exercinas (Lee y Yau, 2020). Estas moléculas poseen efectos beneficiosos sobre la salud metabólica y cerebral. Un ejemplo de estas hormonas es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una citocina liberada principalmente por el cerebro y el músculo esquelético durante el ejercicio físico, que estimula la oxidación de la grasa muscular y promueve el crecimiento y proliferación de células en el hipocampo (Zhang et al., 2022).

Obesidad y deterioro cognitivo

La afectación cognitiva es una complicación más de las que se presentan asociadas con la obesidad. Existen una creciente cantidad de evidencia clínica y epidemiológica sobre el vínculo entre la obesidad y el riesgo futuro de desarrollar demencia. Xu y colaboradores, en una investigación publicada en 2011, informaron que las personas con sobrepeso (IMC > 25-30) y obesidad (IMC > 30) en la mediana edad, después de los 60 años desarrollaron demencia con una frecuencia mucho mayor (OD ratio: 1,71 y 3,88, respectivamente) que aquellas personas que habían mantenido un peso normal (Xu et al., 2011). Esto también fue observado en un estudio longitudinal, de 27 años de duración, de 6.583 personas a las que les midieron el diámetro abdominal sagital. Las personas con mayor diámetro abdominal tuvieron el triple de riesgo de desarrollar demencia, comparado con las que tenían el diámetro menor (Whitmer, 2005). Existe una asociación significativa entre el sobrepeso y obesidad en edades jóvenes y medianas con un mayor riesgo de demencia incidente (Anstey et al., 2011; Albanese et al., 2017; Wotton y Goldacre, 2014; Pedditzi et al., 2016). Los resultados del estudio Whitehall II, en el cual se realizaron evaluaciones repetidas del IMC durante más de 28 años a más de 10.000 hombres y mujeres, muestran que la obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) a los 50

años es un factor de riesgo de demencia. Además, el análisis de trayectorias, donde se examinaron las diferencias de IMC para los años anteriores al diagnóstico entre aquellos con demencia y sin demencia, mostró que el IMC comienza a disminuir en las personas con demencia en los años previos al diagnóstico (Singh-Manoux et al., 2018). Trabajos de meta-análisis y revisiones sistemáticas de diferentes autores (Anstey et al., 2011; Albanese et al., 2017; Pedditizi et al., 2016) coinciden en que la asociación entre la obesidad y la demencia se modifica según la edad en la que se presenta la obesidad (Gorospe y Dave, 2007). De este modo, la obesidad en la mediana edad es un factor de riesgo para la demencia, mientras que si hay obesidad a edades más avanzadas, el riesgo de demencia asociado disminuye o se invierte (Beydoun et al., 2008; Anstey et al., 2011). Los resultados de dos estudios diferentes que realizaron evaluaciones del IMC a los participantes, primero en la mediana edad y luego a edades más avanzadas (Tolppanen et al., 2014; Fitzpatrick et al., 2009), coinciden en que aquellas personas que mostraron un IMC más alto en la mediana edad y, paradójicamente, un IMC más bajo en la vejez tuvieron un riesgo aumentado para la demencia. Esta disminución del IMC a edades avanzadas en estos pacientes podría ser explicada por cambios preclínicos que incluirían apatía, pérdida de iniciativa y función olfativa reducida (Knopman et al., 2007). En los estudios mencionados, estos indicadores se observaron hasta 10 años antes del diagnóstico de demencia, notándose una disminución de cerca del 10 % del peso corporal total (Stewart et al., 2005) en los años anteriores al inicio clínico de la demencia (Hughes et al., 2009).

Envejecimiento

El deterioro cognitivo no es una consecuencia inevitable del envejecimiento, no todos los nonagenarios, ni siquiera los centenarios, desarrollan enfermedades neurodegenerativas o demencia. La edad avanzada es un factor de riesgo para la demencia y las personas que desarrollan demencia antes de los 65 años constituyen una pequeña proporción de los casos (aproximadamente 5%) y generalmente presentan mutaciones genéticas deletéreas (Winblad et al., 2016). Lo mencionado implica que algunas personas son capaces de llegar a edades muy avanzadas evitando un deterioro cognitivo severo. Un estudio de autopsias de personas mayores de 90 años, realizado en EE. UU hace una década, encontró que casi la mitad de las personas estudiadas que habían padecido demencia senil no tenían suficientes alteraciones neuropatológicas en el cerebro que explicasen sus síntomas cognitivos (Balasubramanian, et al., 2012). Por el contrario, alteraciones histopatológicas compatibles con enfermedad de Alzheimer intermedia, o severa, sí estaban presentes en alrededor de un tercio de las personas muy ancianas pero sin demencia ni deterioro cognitivo (Corrada et al., 2012). Ante dicha evidencia, actualmente se ha dejado de utilizar el término “demencia senil” pasando a denominarse “trastorno cognitivo mayor” a esta patología. De esta manera, el envejecimiento es sólo un factor de riesgo para las demencias, pero la edad avanzada no conduce necesariamente a este tipo de deterioro cognitivo.

Conclusiones

En apretada síntesis, las evidencias muestran que la mayoría de las demencias se asocian a conocidos factores de riesgo cardiometabólicos: obesidad, diabetes e hipertensión y desequilibrio en la práctica de circunstancias psicosociales: educación, compromisos sociales y actividades de ocio y lúdicas. Estos factores de riesgo, modificables mediante hábitos de vida saludables y buen control sanitario, deberían ser los principales objetivos de las intervenciones preventivas y terapéuticas. Un abordaje integral desde la psicoimmunoendocrinología, mejorando la educación sanitaria y psicosocial, aumentando la capacidad de reserva cognitiva y cerebral, promoviendo el desarrollo de mecanismos compensatorios y manteniendo la salud cardiovascular, podría prevenir la aparición o disminuir la severidad de los cuadros cognitivos hasta una edad muy avanzada (Díaz et al., 2021)

Bibliografía

- Aballay, L. R., Eynard, A. R., Díaz, M., Navarro, A., y Muñoz, S. E. (2013). Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutrition reviews*, 71(3), 168–179. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00533.x>.
- Aguirre, P. (2007). *Ricos flacos y gordos pobres. La alimentación en crisis*. Editorial Capital Intelectual. URL: <https://sociologiaunpsjb.files.wordpress.com/2008/03/aguirre-ricos-flacos-y-gordos-pobres.pdf>
- Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M., Prince, M. J., Giannakopoulos, P., Wolters, F. J., y Egan, K. (2017). Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 8, 165–178. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007>
- Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., y Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(5), e426–e437. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>.
- Balasubramanian, A. B., Kawas, C. H., Peltz, C. B., Brookmeyer, R., y Corrada, M. M. (2012). Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology*, 79(9), 915–921. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fc77>.
- Becaria Coquet, J., Caballero, V. R., Camisasso, M. C., González, M. F., Niclis, C., Román, M. D., Muñoz, S. E., Leone, C. M., Procino, F., Osella, A. R., y Aballay, L. R. (2020). Diet Quality, Obesity and Breast Cancer Risk: An Epidemiologic Study in Córdoba, Argentina. *Nutrition and cancer*, 72(6), 1026–1035. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1664601>

- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., y Wang, Y. (2008). Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 9(3), 204–218. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00473.x>
- Birsoy, K., Festuccia, W. T., y Laplante, M. (2013). A comparative perspective on lipid storage in animals. *Journal of cell science*, 126(Pt 7), 1541–1552. <https://doi.org/10.1242/jcs.104992>.
- Cao, H., Gerhold, K., Mayers, J. R., Wiest, M. M., Watkins, S. M., y Hotamisligil, G. S. (2008). Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*, 134(6), 933–944. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.048>.
- Chawla, A., Nguyen, K. D., y Goh, Y. P. (2011). Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature reviews. Immunology*, 11(11), 738–749. <https://doi.org/10.1038/nri3071>.
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., y Kim, J. B. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 7, 30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
- Cobb, L. K., Appel, L. J., Franco, M., Jones-Smith, J. C., Nur, A., y Anderson, C. A. (2015). The relationship of the local food environment with obesity: A systematic review of methods, study quality, and results. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 23(7), 1331–1344. <https://doi.org/10.1002/oby.21118>.
- Corrada, M. M., Berlau, D. J., y Kawas, C. H. (2012). A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Current Alzheimer research*, 9(6), 709–717. <https://doi.org/10.2174/156720512801322537>.
- da Silva Rosa, S. C., Liu, M., y Sweeney, G. (2021). Adiponectin Synthesis, Secretion and Extravasation from Circulation to Interstitial Space. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 36(3), 134–149. <https://doi.org/10.1152/physiol.00031.2020>.
- Dain, A., Repossi, G., Das, U. N., y Eynard, A. R. (2010). Role of PUFAs, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 2(4), 1432–1447. <https://doi.org/10.2741/e203>.
- Dain, A., Repossi, G., Diaz-Gerevini, G. T., Vanamala, J., Das, U. N., y Eynard, A. R. (2016). Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and nordihydroguaiaretic acid (NDGA) modulate metabolic and inflammatory markers in a spontaneous type 2 diabetes mellitus model (Stillman Salgado rats). *Lipids in health and disease*, 15(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0363-8>.
- Danat, I. M., Clifford, A., Partridge, M., Zhou, W., Bakre, A. T., Chen, A., McFeeters, D., Smith, T., Wan, Y., Copeland, J., Anstey, K. J., y Chen, R. (2019). Impacts of Overweight and Obesity in Older Age on the Risk of Dementia: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 70(s1), S87–S99. <https://doi.org/10.3233/JAD-180763>.
- Díaz, G. T., Campanella, C., Reartes, G. A., López, C., Priotto, S., Wilson, V., Ávila, M.B., Fuente, G. y Repossi, G. (2021). Efectos beneficiosos del programa “Aprendiendo a vivir” sobre la salud psicoafectiva de adultos mayores diabéticos y no diabéticos de Carlos Paz, Córdoba, Argentina en tiempos de pandemia de Covid-

19. *Pinelatioamericana*, 1(1),26-35. Recuperado a partir de: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36135>.
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Diehr, P., O'Meara, E. S., Longstreth, W. T., Jr, y Luchsinger, J. A. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives of neurology*, 66(3), 336–342. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.582>
- Gorospe, E. C., y Dave, J. K. (2007). The risk of dementia with increased body mass index. *Age and ageing*, 36(1), 23–29. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl123>.
- Guo, Z., Jiang, H., Xu, X., Duan, W., y Mattson, M. P. (2008). Leptin-mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK STAT3 and mitochondrial stabilization. *The Journal of biological chemistry*, 283(3), 1754–1763. <https://doi.org/10.1074/jbc.M703753200>.
- Hughes, T. F., Borenstein, A. R., Schofield, E., Wu, Y., y Larson, E. B. (2009). Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology*, 72(20), 1741–1746. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a60a58>.
- Jaacks, L. M., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C. J., Wallace, C., Imamura, F., Mozaffarian, D., Swinburn, B., y Ezzati, M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(3), 231–240. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9).
- Knopman, D. S., Edland, S. D., Cha, R. H., Petersen, R. C., y Rocca, W. A. (2007). Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology*, 69(8), 739–746. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267661.65586.33>.
- Lara-Castro, C., Luo, N., Wallace, P., Klein, R. L., y Garvey, W. T. (2006). Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*, 55(1), 249–259.
- Larson, N. I., Story, M. T., y Nelson, M. C. (2009). Neighborhood environments: disparities in access to healthy foods in the U.S. *American journal of preventive medicine*, 36(1), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.09.025>.
- Lee, H. M., Kim, J. J., Kim, H. J., Shong, M., Ku, B. J., y Jo, E. K. (2013). Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 62(1), 194–204. <https://doi.org/10.2337/db12-0420>.
- Lee, T. H., y Yau, S. Y. (2020). From Obesity to Hippocampal Neurodegeneration: Pathogenesis and Non-Pharmacological Interventions. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 201. <https://doi.org/10.3390/ijms22010201>.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
- Martyr, A., Nelis, S. M., Quinn, C., Rusted, J. M., Morris, R. G., Clare, L., y IDEAL programme team (2019). The relationship between perceived functional difficulties and the ability to live well with mild-to-moderate

- dementia: Findings from the IDEAL programme. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(8), 1251–1261. <https://doi.org/10.1002/gps.5128>.
- Mendenhall, E., Kohrt, B. A., Norris, S. A., Ndeti, D., y Prabhakaran, D. (2017). Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. *Lancet (London, England)*, 389(10072), 951–963. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30402-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30402-6).
- Miller, A. A., y Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*, 42, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>.
- Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., Müller, C., Carling, D., y Kahn, B. B. (2002). Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415(6869), 339–343. <https://doi.org/10.1038/415339a>.
- Myers, M. G., Jr, Leibel, R. L., Seeley, R. J., y Schwartz, M. W. (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 21(11), 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.002>.
- Navarro, A., Díaz, M. P., Muñoz, S. E., Lantieri, M. J., y Eynard, A. R. (2003). Characterization of meat consumption and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 19(1), 7–10. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00832-8](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00832-8).
- Navarro, A., Muñoz, S. E., Lantieri, M. J., del Pilar Diaz, M., Cristaldo, P. E., de Fabro, S. P., y Eynard, A. R. (2004). Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 20(10), 873–877. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.008>.
- Organización Mundial de la Salud. (9 de junio de 2021). *Obesidad y sobrepeso*. OMS. Recuperado el día 24/06/2022 de: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- Park, S., Aintablian, A., Coupe, B., y Bouret, S. G. (2020). The endoplasmic reticulum stress-autophagy pathway controls hypothalamic development and energy balance regulation in leptin-deficient neonates. *Nature communications*, 11(1), 1914. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15624-y>.
- Pedditz, E., Peters, R., y Beckett, N. (2016). The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age and ageing*, 45(1), 14–21. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv151>.
- Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., y Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science (New York, N.Y.)*, 269(5223), 540–543. <https://doi.org/10.1126/science.7624776>.
- Pou, S. A., Del Pilar Díaz, M., De La Quintana, A. G., Forte, C. A., y Aballay, L. R. (2016). Identification of dietary patterns in urban population of Argentina: study on diet-obesity relation in population-based prevalence study. *Nutrition research and practice*, 10(6), 616–622. <https://doi.org/10.4162/nrp.2016.10.6.616>
- Pou, S.A., Tumas, N., y Aballay, L.R. (2020). Nutrition Transition and Obesity Trends in Argentina Within the Latin American Context. In: Faintuch, J., Faintuch, S. (eds) *Obesity and Diabetes*. Springer,

- Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53370-0_2.
- Ramanjaneya, M., Chen, J., Brown, J. E., Tripathi, G., Hallschmid, M., Patel, S., Kern, W., Hillhouse, E. W., Lehnert, H., Tan, B. K., y Randeve, H. S. (2010). Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*, *151*(7), 3169–3180. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1358>.
- Rondinone, C. M. (2006). Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine*, *29*(1), 81–90. <https://doi.org/10.1385/endo:29:1:81>.
- Shafto, M. A., Henson, R. N., Matthews, F. E., Taylor, J. R., Emery, T., Erzinclioglu, S., Hanley, C., Rowe, J. B., Cusack, R., Calder, A. J., Marslen-Wilson, W. D., Duncan, J., Dalgleish, T., Brayne, C., Cam-Can, y Tyler, L. K. (2020). Cognitive Diversity in a Healthy Aging Cohort: Cross-Domain Cognition in the Cam-CAN Project. *Journal of aging and health*, *32*(9), 1029–1041. <https://doi.org/10.1177/0898264319878095>.
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Shipley, M., Brunner, E. J., Elbaz, A., Sabia, S., y Kivimaki, M. (2018). Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *14*(2), 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2637>.
- Snodgrass, R. G., Huang, S., Choi, I. W., Rutledge, J. C., y Hwang, D. H. (2013). Inflammasome-mediated secretion of IL-1 β in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *191*(8), 4337–4347. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300298>.
- Sobal, J., y Stunkard, A. J. (1989). Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychological bulletin*, *105*(2), 260–275. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.105.2.260>.
- Spinosa, J., Christiansen, P., Dickson, J. M., Lorenzetti, V., y Hardman, C. A. (2019). From Socioeconomic Disadvantage to Obesity: The Mediating Role of Psychological Distress and Emotional Eating. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *27*(4), 559–564. <https://doi.org/10.1002/oby.22402>.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., Patel, H. R., Ahima, R. S., y Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, *409*(6818), 307–312. <https://doi.org/10.1038/35053000>.
- Stewart, R., Masaki, K., Xue, Q. L., Peila, R., Petrovitch, H., White, L. R., y Launer, L. J. (2005). A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of neurology*, *62*(1), 55–60. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.1.55>.
- Su, L. J., Zhang, J. H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., y Peng, Z. Y. (2019). Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2019*, 5080843. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>.
- Tang, X., Zhao, W., Lu, M., Zhang, X., Zhang, P., Xin, Z., Sun, R., Tian, W., Cardoso, M. A., Yang, J., Simó, R., Zhou, J. B., y Stehouwer, C. (2021). Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *130*, 301–313.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.028>.

Tolppanen, A. M., Ngandu, T., Kåreholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H., y Kivipelto, M. (2014). Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 38(1), 201–209. <https://doi.org/10.3233/JAD-130698>.

Tumas, N., Rodríguez Junyent, C., Aballay, L. R., Scruzzi, G. F., y Pou, S. A. (2019). Nutrition transition profiles and obesity burden in Argentina. *Public health nutrition*, 22(12), 2237–2247. <https://doi.org/10.1017/S1368980019000429>.

Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C. P., Jr, y Yaffe, K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7504), 1360. <https://doi.org/10.1136/bmj.38446.466238.E0>.

Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., Cedazo-Minguez, A., Dubois, B., Edvardsson, D., Feldman, H., Fratiglioni, L., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Georges, J., Graff, C., Iqbal, K., Jessen, F., Johansson, G., Jönsson, L., Kivipelto, M., ... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet. Neurology*, 15(5), 455–532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4).

Wotton, C. J., y Goldacre, M. J. (2014). Age at obesity and association with subsequent dementia: record linkage study. *Postgraduate medical journal*, 90(1068), 547–551.

<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-132571>.

Xu, W. L., Atti, A. R., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B., y Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology*, 76(18), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182190d09>.

Zhang, H., Liang, J. L., Wu, Q. Y., Li, J. X., Liu, Y., Wu, L. W., Huang, J. L., Wu, X. W., Wang, M. H., y Chen, N. (2022). Swimming Suppresses Cognitive Decline of HFD-Induced Obese Mice through Reversing Hippocampal Inflammation, Insulin Resistance, and BDNF Level. *Nutrients*, 14(12), 2432. <https://doi.org/10.3390/nu14122432>.

Agradecimientos:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente sus autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

Los autores se hacen públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.