

Enfoque convencional: Los objetivos que persiguen los investigadores académicos y farmacéuticos incluyen los siguientes:

1. **Renovación de células madre:** terapias de ARNm que manipulan factores de transcripción para cambiar la edad celular; ¹oligonucleótidos antisentido (ASO) que modulan la expresión génica.²
2. **Transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT):** la ASO inhibe las vías de respuesta al daño del ADN (DDR) y alarga los telómeros (pero también es importante en la reparación del ADN y la prevención de mutaciones; el compuesto activador de la telomerasa (TAC) aumentó la función de la telomerasa entre un 50 y un 100 %).³
3. **Reducción de células senescentes:** Dasatinib/Quercetina inhibe la quinasa ABL1 aumentando las células madre neurales; ASO como células madre arriba.⁴
4. **Metabolismo lisosomal:** El activador de la autofagia AA-20 (vía no mTOR) disminuye la ferroptosis, aumenta la AMP-K y es un inhibidor parcial de la ATP sintasa. En *C. elegans*, la iniciación el día 1 aumentó la longevidad un 64%, y el día 7, un 24%.
5. **Ritmo circadiano y replicación del ADN :** en la juventud, la mayoría de las replications del ADN ocurren durante la noche, cuando hay menor estrés oxidativo y, por lo tanto, menos mutaciones. Con el envejecimiento, se observa un deterioro de la comunicación circadiana, con mayores tasas de errores transcripcionales y mutaciones. La restricción horaria de la alimentación en ratones mejoró los resultados.⁵
6. **Microbioma y salud de la mucosa intestinal :** con el envejecimiento, se produce un aumento de células caliciformes y de células de Paneth, con pérdida de células madre intestinales y una transición de especies anaeróbicas a aeróbicas, lo que conlleva una disminución de la producción de butirato. La transferencia de heces de donantes jóvenes a receptores mayores no se mantiene.⁶

Enfoque integrador: Podemos abordar todos estos objetivos con intervenciones ahora.

1. **Renovación de células madre:** el ejercicio de intensidad moderada (entrenamiento en la zona 2) puede desencadenar la liberación de células madre de la médula ósea al torrente sanguíneo, haciéndolas disponibles para la reparación de tejidos en varias partes del cuerpo.⁷
2. **Transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT):** Ejercicio de resistencia en la zona 2 (65-80 % de la frecuencia cardíaca máxima). Esto también mejora la función mitocondrial y estimula la mitogénesis y las respuestas de fisión/fusión. La dieta estándar americana (SAD) se ha asociado con el acortamiento de los telómeros.⁸
3. **Reducción de células senescentes :** El ayuno o una dieta que simula el ayuno (DMA) puede aumentar la autofagia mediante el aumento de AMP-K y la disminución de la actividad de mTOR. Un programa de ejercicio de 12 semanas reduce los biomarcadores circulantes de senescencia en adultos mayores.⁹
4. **Metabolismo lisosomal :** La oleoiletanolamida (OEA) es una molécula señalizadora que estimula el catabolismo lipídico. La OEA se deriva del ácido oleico del aceite de oliva. La alimentación con restricción horaria (TRE) inicia la autofagia, un proceso en el que los componentes celulares dañados son absorbidos por estructuras de membrana llamadas autofagosomas.¹⁰
5. **Ritmo circadiano y replicación del ADN:** TRE corrige/rescata la funcionalidad circadiana del músculo corrigiendo el metabolismo.¹¹
6. **Microbioma y salud de la mucosa intestinal:** El ejercicio reactiva la señalización Notch y rejuvenece el perfil transcripcional de las células intestinales. El ejercicio rejuvenece el microbioma con la inducción de butirato y la reducción del cáncer de colon.¹²

Enfoque convencional (continuación):

7. **Molécula pequeña J-147** : una versión modificada de la curcumina, disminuye la ferroptosis, aumenta la AMP-K, neuroprotector, se ha demostrado en ratones que trata la neurodegeneración y revierte el envejecimiento.¹³

8. **Los factores de Yamanaka OSKM**: Las moléculas pequeñas de David Sinclair de Harvard (CHIR99021, BIX01294, valproato, butirato de sodio, foskolina) actúan en las siguientes vías:¹⁴

- **Inhibidor de la histona desacetilasa** : permite transcribir el ADN, modificando nuestra “epigenética” y conduciendo al rejuvenecimiento a través de la reprogramación.
- **Inhibidor de la histona metiltransferasa G9a** : promueve la formación de células madre primordiales inducidas (iPSC) y controla la regulación epigenética de la metilación de H3K9 que afecta el envejecimiento celular.
- **GSK3 α/β** : inductor de iPSC y promotor de ciertas características de células madre.
- **Aumento de la actividad de AMPc y AMP-quinasa**: aumenta la autofagia, reduce la inflamación, aumenta la reparación del ADN y la longitud de los telómeros, la biogénesis mitocondrial y la mitofagia, inhibe la vía mTOR.

Ejercicio: Zona 2 versus Zona 5

- **en zona 2** se centra en una zona de frecuencia cardíaca en la que puedes sudar mientras mantienes una conversación pero con un esfuerzo notable, apuntando a una frecuencia cardíaca en torno al 65-80% de tu frecuencia cardíaca máxima, o un nivel de lactato por debajo de 2 milimoles por litro.
- **Zona 3** = 80-85% FCmáx, zona 4 = 85-90%, zona 5 = 90-100%
- Si usa una cinta de correr: pruebe una inclinación del 15 % a una velocidad de 3,0 a 3,4 millas por hora, ajustándola para mantener su frecuencia cardíaca en la zona 2.

Enfoque de la medicina funcional (continuación):

7. **Molécula pequeña J-147**: Curcumina con pepperina en nuestra dieta.

8. **Los factores Yamanaka OSKM**: cómo activarlos de forma natural.

- **Inhibidor de la histona desacetilasa**: cetosis nutricional. Dieta paleo mediterránea con aceite de oliva virgen extra, crucíferas y verduras de hoja verde, frutos secos y semillas, bayas y una fuente saludable de proteínas.¹⁵
- **Inhibidor de la histona metiltransferasa G9a** : la berberina inhibe la G9a, así como otras enzimas modificadoras de histonas. La berberina reduce el colesterol LDL, mejora la diabetes y activa la AMP-K mediante la inhibición del complejo 1 del proceso de fosforilación oxidativa mitocondrial.¹⁶
- **GSK3 α/β** : el orotato de litio en dosis baja de 5 mg es una opción para reponer el litio en nuestro suministro de alimentos, lo que se asocia con menos suicidio, depresión, cáncer y demencia.¹⁷
- **Aumento de la actividad de AMPc y AMP-quinasa**: ejercicio, FMD, cetosis nutricional y berberina/metformina. Evite el exceso de nutrición que inhibe la AMP-K y la cicatrización, y promueve la mTOR.¹⁸

-
- **La zona 5 (entrenamiento en intervalos de alta intensidad, HIIT)** tiene una frecuencia cardíaca objetivo del 90-100 % de la frecuencia cardíaca máxima prevista (MPHR).
 - **Cálculo de FCmáx** : 220-edad (aunque puede sobreestimarse en mujeres y subestimarse en hombres mayores de 60 años).
 - o **Hombres** : Fórmula de Tanaka: $FCmáx = 206,9 - (0,67 \times \text{edad})$
 - o **Mujeres**: Fórmula Gulati: $206 - (0,88 \times \text{edad})$.

- **El entrenamiento con pesas** también es importante para abordar la sarcopenia, los problemas de equilibrio y la capacidad de continuar con las actividades de la vida diaria, como escalar montañas, a medida que nos acercamos a los 100 años. El acarreo del granjero es un ejercicio fácil de incorporar.

Enfoques nutricionales

Dieta Mediterránea: un patrón alimentario basado en alimentos tradicionales consumidos en países ribereños del Mediterráneo, como Grecia, Italia y España. Prioriza alimentos de origen vegetal, como frutas, verduras, cereales integrales y aceite de oliva.

• **Alimentación con restricción de tiempo (TRE):** alimentación temprana versus alimentación tardía: no hay diferencias en la pérdida de peso y la adherencia es mejor con la alimentación tardía versus temprana, duración de la ventana de alimentación de 4 a 8 horas, comer desde el mediodía hasta las 8 p. m. (8 horas) o desde las 4 p. m. hasta las 8 p. m. (4 horas).

• **Restricción calórica (RC):** mayor longevidad en todos los estudios no clínicos, pero preocupaciones sobre la sarcopenia y la pérdida ósea.

• Ayuno/Ayuno intermitente:

- **Método 5:2:** comer normalmente durante 5 días a la semana y restringir las calorías a 500-600 en 2 días no consecutivos.
- **Comer-parar-comer :** Ayuno de 24 horas una o dos veces por semana.
- **Ayuno en días alternos:** ayunar un día y comer normalmente el siguiente.
- **Dieta que imita el Ayuno (DMA):** La DMA es una dieta de 5 días rica en grasas insaturadas y baja en calorías, proteínas y carbohidratos. Está diseñada para imitar los efectos de un ayuno exclusivamente de agua, a la vez que proporciona los nutrientes necesarios y facilita la finalización del ayuno. La DMA promueve la cetosis, ya que implica un período de ingesta calórica y proteica

significativamente reducida, lo que puede llevar al cuerpo a quemar grasa para obtener energía, un proceso que resulta en la producción de cetonas.

Cetosis nutricional: La dieta cetogénica nutricional es una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos que busca inducir la cetosis, un estado metabólico en el que el cuerpo quema grasa para obtener energía en lugar de carbohidratos. Consuma entre el 70 % y el 80 % de sus calorías diarias provenientes de grasas, como aceite de oliva, aguacate, aceite de pescado, aceite de coco y frutos secos. Limite la ingesta de carbohidratos al 5 % y al 10 % de la ingesta diaria. calorías, centrándose en verduras de hoja verde sin almidón y crucíferas, bayas y frutas con bajo contenido de azúcar. Proteína moderada: Consuma entre el 10 % y el 20 % de sus calorías diarias provenientes de fuentes de proteínas como carnes magras, pescado, huevos y yogur griego.

Puntos de interés

Estamos comenzando a comprender los mecanismos metabólicos subyacentes que explican por qué lo que comemos y cómo nos movemos pueden tener un gran impacto en nuestra salud y el ritmo de nuestro envejecimiento.

- **Killifish africanos:** los peces que practican más surf sobre vidrio y duermen mejor por la noche tuvieron mayor longevidad, al igual que ocurrió con la restricción calórica. ¿Podrían ser estos efectos epigenéticos?
- **Mejorar nuestra higiene del sueño** parece reducir el riesgo de errores de replicación del ADN, lo que conlleva un menor riesgo de mutaciones y, posiblemente, de cáncer. La interrupción del sueño acorta la esperanza de vida y afecta el bienestar.
- **El ejercicio (Zona 2)** tiene múltiples efectos anti-envejecimiento: aumento de células madre, aumento de TERT, biogénesis mitocondrial, mejora de las células NK y de la función inmune general en la vigilancia de la malignidad y las infecciones.

- **El ejercicio** mejora el microbioma y la salud intestinal, al igual que nuestra dieta si evitamos la dieta americana estándar. Microbioma de tipo joven en personas mayores.
- **El exceso de nutrición** disminuye la función de la AMP-quinasa, lo que provoca mayor inflamación, acumulación de proteínas mal plegadas que conduce a neurodegeneración, disminución de la reparación del ADN, disminución de la biogénesis mitocondrial, altera los relojes circadianos y aumenta la función de mTOR, acelerando el envejecimiento mediante un aumento de la senescencia y una reducción de la proteostasis y la autofagia. ¿Es el hambre sinónimo de curación?¹⁹
- La cetosis puede explicar muchos de los beneficios de los inhibidores de SGLT2, que promueven la cetogénesis e inhiben la excreción de cetonas.
- La restricción calórica puede explicar algunos de los beneficios de los agonistas de GLP-1.

Berberina

Un alcaloide vegetal de color amarillo, ejerce sus efectos terapéuticos a través de múltiples mecanismos de acción (MOA).

1. Inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial :

La berberina inhibe el complejo I mitocondrial, lo que aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este estrés oxidativo desencadena adaptaciones celulares que mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen la inflamación.²⁰

2. Regulación del metabolismo lipídico:

La berberina reduce los niveles de colesterol y triglicéridos al inhibir las enzimas implicadas en la síntesis de lípidos y promover su degradación. También aumenta la expresión de los receptores de LDL, lo que resulta en niveles más bajos de LDL (colesterol malo).²¹

3. Modulación de la microbiota intestinal:

La berberina altera la composición de la microbiota intestinal al

promover el crecimiento de bacterias beneficiosas y reducir la abundancia de bacterias dañinas. Esta modulación se ha relacionado con mejoras en la salud metabólica y la función inmunitaria.²²

4. Dosis de berberina : En estudios sobre diabetes, se han utilizado 500 mg una o dos veces al día. Al igual que la metformina, la berberina puede reducir el efecto del ejercicio, por lo que conviene tomarla con la cena. Su vida media es de 3 a 4 horas, pero es probable que continúe actuando en el hígado durante más tiempo debido a su acumulación hepática debido a su alta absorción.²³

Litio y GSK3-beta²⁴

- El litio presente en el agua potable, cuando se examina en estudios de población que comparan áreas con niveles de litio más altos versus más bajos, está vinculado negativamente con suicidios, depresión, menor mortalidad por EA, así como menos obesidad y diabetes tipo 2, que son factores de riesgo importantes para la EA.²⁵
- El litio es un inhibidor directo de GSK3-beta.
- La GSK3-beta es crucial en la demencia. Es la enzima que hiperfosforila la proteína Tau, lo que provoca ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer, como ocurre con las láminas plegadas de beta amiloide.²⁶
- Un estudio brasileño con 300 mcg por día mostró resultados positivos para el deterioro cognitivo leve, pero esto aún no ha sido confirmado por otros.
- En otro estudio se utilizaron 400 mcg de litio y se observaron mayores puntajes de felicidad, amabilidad, energía, etc.
- La dosis de carbonato de litio para el trastorno bipolar es de 900 a 1800 mg por día, con niveles sanguíneos de 0,8-1,2 mmol/L.
- La dosis en estudios de deterioro cognitivo leve mostró niveles sanguíneos de entre 0,25 y 0,5 mmol/L (un 60-70 % más bajos que en el trastorno bipolar). Esto mostró una

desaceleración del deterioro cognitivo a lo largo de 4 años, y en un seguimiento realizado 8 años después, el grupo que había tomado litio obtuvo una puntuación de 25/30 en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE), mientras que el grupo placebo obtuvo una puntuación de 18/25, a pesar de que ninguno de los dos grupos había continuado con el litio durante esos 8 años.

- La dosis del suplemento es de 1 a 5 mg diarios de orotato de litio. Se cree que el litio puede ser un nutriente mineral esencial importante, como el zinc y el cobre.

Más información: consulte [GeorgeSteeleMD.com](https://www.georgesteelemd.com) para obtener más información, incluido [The Staying Healthy Handout](#) , [Health and Longevity 2.0](#) , [resumen de litio](#) y otras lecturas.

¹Ai-Ming Yu, Mei-Juan Tu, Cumplir la promesa: los ARN como una nueva clase de entidades moleculares para terapia y vacunación, Farmacología y terapéutica, Volumen 230, 2022, 107967, ISSN 0163-7258, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107967>.

²Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, Pham H, Gupta A, Vikram A, Bahal R. Oligonucleótidos antisentido: Un área emergente en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. J Clin Med. 26 de junio de 2020;9(6):2004. doi: 10.3390/jcm9062004. PMID: 32604776; PMCID: PMC735579

³Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Thanasoula M, Spandidos DA, Tsatsakis A, Razgonova MP, Calina D. Descubrimiento de potentes activadores de la telomerasa: desarrollo de nuevas perspectivas terapéuticas y antienvjecimiento. Representante de Mol Med. Octubre de 2019; 20 (4): 3701-3708. doi: 10.3892/mmr.2019.10614. Publicación electrónica del 23 de agosto de 2019. PMID: 31485647; PMCID: PMC6755196.

⁴Islam MT, Tuday E, Allen S, Kim J, Trott DW, Holland WL, Donato AJ, Lesniewski LA. Los fármacos senolíticos dasatinib y quercetina atenúan la inflamación del tejido adiposo y mejoran la función metabólica en la vejez. Aging Cell. Febrero de 2023;22(2):e13767. doi: 10.1111/accel.13767. Publicación electrónica: 13 de enero de 2023. PMID: 36637079; PMCID: PMC9924942.

⁵Y. Liao y MJ Rust, El reloj circadiano asegura la replicación exitosa del ADN en cianobacterias, Proc. Natl. Sci. USA 118 (20) e2022516118, <https://doi.org/10.1073/pnas.2022516118> (2021).

⁶Walrath T, Dyamenahalli KU, Hulsebus HJ, McCullough RL, Idrovo JP, Boe DM, McMahan RH, Kovacs EJ. Cambios relacionados con la edad en la inmunidad intestinal y el microbioma. J Leukoc Biol. Junio de 2021;109(6):1045-1061. doi:

10.1002/JLB.3RI0620-405RR. Publicación electrónica: 5 de octubre de 2020. PMID: 33020981; PMCID: PMC8139861.

⁷Chen, J., Zhou, R., Feng, Y. et al. Mecanismos moleculares del ejercicio que contribuyen a la regeneración tisular. Sig Transduct Target Ther 7, 383 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01233-2>

⁸Kim JJ, Ahn A, Ying J, Hickman E, Ludlow AT. Ejercicio como terapia para mantener la función telómera y prevenir la senescencia celular. Exerc Sport Sci Rev. 1 de octubre de 2023;51(4):150-160. doi: 10.1249/JES.0000000000000324. Publicación electrónica: 7 de junio de 2023. PMID: 37288975; PMCID: PMC10526708.

⁹Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian MS, Bazmani A, Sadeghsoltani F, Saghaei Bagheri H, Rahbarghazi R, Sakhinia E. Efectos beneficiosos y adversos de la respuesta autofágica a la restricción calórica y el ayuno. Adv Nutr. Septiembre de 2023;14(5):1211-1225. doi: 10.1016/j.advnut.2023.07.006. Publicación electrónica: 30 de julio de 2023. PMID: 37527766; PMCID: PMC10509423.

¹⁰Kate J. Bowen, Penny M. Kris-Etherton, Gregory C. Shearer, Sheila G. West, Lavanya Reddivari, Peter JH Jones, Oleoiletanolamida derivada del ácido oleico: una perspectiva de la ciencia nutricional, Progreso en la investigación de lípidos, Volumen 67, 2017, Páginas 1-15, ISSN 0163-7827, <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.04.001>.

¹¹Emily NC Manoogian, Lisa S Chow, Pam R Taub, Blandine Laferrère, Satchidananda Panda, Alimentación con restricción horaria para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas, Endocrine Reviews, Volumen 43, Número 2, abril de 2022, páginas 405–436, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab027>

¹²Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, Viggiano A, Cibelli G, Chieffi S, Monda M, Messina G. El ejercicio modifica la microbiota intestinal con efectos positivos para la salud. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972. doi: 10.1155/2017/3831972. Publicación electrónica: 5 de marzo de 2017. PMID: 28357027; PMCID: PMC5357536.

¹³Kepchia, Devin y Huang, Ling y Currais, Antonio y Liang, Zhibin y Fischer, Wolfgang y Maher, Pamela. (2022). El fármaco candidato J147 para la enfermedad de Alzheimer disminuye los niveles plasmáticos de ácidos grasos mediante la modulación de la señalización hepática de AMPK/ACC1. *Biomedicina y Farmacoterapia*. 147. 112648. 10.1016/j.biopha.2022.112648.

¹⁴Yang JH, Petty CA, Dixon-McDougall T, Lopez MV, Tyshkovskiy A, Maybury-Lewis S, Tian X, Ibrahim N, Chen Z, Griffin PT, Arnold M, Li J, Martinez OA, Behn A, Rogers-Hammond R, Angeli S, Gladyshev VN, Sinclair DA. Reprogramación inducida químicamente para revertir el envejecimiento celular. *Aging (Albany, NY)*. 12 de julio de 2023;15(13):5966-5989. doi: 10.18632/aging.204896. Publicación electrónica, 12 de julio de 2023. PMID: 37437248; PMCID: PMC10373966.

¹⁵Bassett SA, Barnett MP. El papel de los inhibidores de las histonas desacetilasas (HDAC) dietéticas en la salud y la enfermedad. *Nutrients*. 15 de octubre de 2014;6(10):4273-301. doi: 10.3390/nu6104273. PMID: 25322459; PMCID: PMC4210916

¹⁶Turner N, Li JY, Gosby A, To SW, Cheng Z, Miyoshi H, Taketo MM, Cooney GJ, Kraegen EW, James DE, Hu LH, Li J, Ye JM. La berberina y su derivado de mayor disponibilidad biológica, la dihidroberberina, inhiben el complejo respiratorio mitocondrial I: un mecanismo de acción de la berberina para activar la proteína quinasa activada por AMP y mejorar la acción de la insulina. *Diabetes*. Mayo de 2008;57(5):1414-8. doi: 10.2337/db07-1552. Publicación electrónica, 19 de febrero de 2008. PMID: 18285556.

¹⁷Snitow ME, Bhansali RS, Klein PS. Litio y focalización terapéutica de GSK-3. *Cells*. 2021; 10(2):255. <https://doi.org/10.3390/cells10020255>

¹⁸Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyl-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Función de la proteína quinasa activada por AMP en el mecanismo de acción de la metformina. *J Clin Invest*. Octubre de 2001;108(8):1167-74. doi: 10.1172/JCI13505. PMID: 11602624; PMCID: PMC209533.

¹⁹Herzig S, Shaw RJ. AMPK: protectora del metabolismo y la homeostasis mitocondrial. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Febrero de 2018;19(2):121-135. doi: 10.1038/nrm.2017.95. Publicación electrónica, 4 de octubre de 2017. PMID: 28974774; PMCID: PMC5780224.

²⁰Fang X, Wu H, Wei J, Miao R, Zhang Y, Tian J. Avances en la investigación sobre los efectos farmacológicos de la berberina en las mitocondrias. *Front Endocrinol (Lausana)*. 11 de agosto de 2022;13:982145. doi: 10.3389/fendo.2022.982145. PMID: 36034426; PMCID: PMC9410360.

²¹Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD. La berberina es un nuevo fármaco reductor del colesterol que actúa mediante un mecanismo único, distinto al de las estatinas. *Nat Med*. Dic. 2004;10(12):1344-51. doi: 10.1038/nm1135. Publicación electrónica, 7 de noviembre de 2004. PMID: 15531889.

²²Fang X, Wu H, Wang X, Lian F, Li M, Miao R, Wei J, Tian J. Modulación de la microbiota intestinal y sus metabolitos mediante berberina en el tratamiento de ratones con alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos. *Front Pharmacol*. 3 de junio de 2022;13:870407. doi: 10.3389/fphar.2022.870407. PMID: 35721198; PMCID: PMC9204213.

²³Wang H, Zhu C, Ying Y, Luo L, Huang D, Luo Z. Metformina y berberina: dos fármacos versátiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas comunes. *Oncotarget*. 11 de septiembre de 2017;9(11):10135-10146. doi: 10.18632/oncotarget.20807. PMID: 29515798; PMCID: PMC5839379

²⁴ <https://georgesteelemd.com/lithium-supplement>

²⁵Baranowski BJ, Hayward GC, Fajardo VA, MacPherson REK. El aumento de la prevalencia de obesidad/diabetes tipo 2 y los niveles más bajos de litio en los condados rurales de Texas podrían explicar un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64(1):303-308. doi:10.3233/JAD-171150

²⁶Sayas CL, Ávila J. GSK-3 y Tau: Un dúo clave en la enfermedad de Alzheimer. *Cells*. 2021; 10(4):721. <https://doi.org/10.3390/cells10040721>