

Insulina intranasal en pacientes con Alzheimer. Revisión sistemática *Intranasal insulin in patients with Alzheimer. Systematic review.*

Jesús Sánchez Lozano ¹✉ , Sandra Martínez Pizarro ¹ 

¹ Centro de fisioterapia policlínico Baza.

² Distrito Sanitario Granada Nordeste

RESUMEN

Introducción: El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa irreversible, que afecta a las actividades de la vida diaria. A medida que aumenta la esperanza de vida, la prevalencia mundial aumentará, lo que generará una costosa carga de enfermedad. **Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura sobre la eficacia de la insulina intranasal en pacientes con Alzheimer. **Método:** Se realizó una revisión siguiendo la normativa PRISMA. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, y WOS. Se utilizó la herramienta Cochrane para valorar el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia se evaluó GRADE. **Resultados:** La insulina intranasal es eficaz en pacientes con Alzheimer. La muestra fue de 303 pacientes. Las unidades de insulina utilizadas oscilaron de 20 a 40 unidades. Se obtienen mejores resultados con una dosis de 40 unidades de insulina intranasales diarias. La duración del tratamiento varió entre 1 y 12 meses. **Conclusiones:** La insulina intranasal mejora la memoria, preserva la capacidad funcional, la cognición general, la atención, la memoria verbal y la memoria de trabajo visuoespacial. Además, se reduce la progresión del volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca.

Palabras clave: insulina intranasal; Alzheimer; tratamiento; revisión.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's is an irreversible neurodegenerative disease that affects activities of daily living. As life expectancy increases, global prevalence will increase, resulting in a costly burden of disease. **Objective:** To carry out a review of the literature on the effectiveness of intranasal insulin in patients with Alzheimer's. **Method:** A review was carried out following the PRISMA regulations. The databases of PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, and WOS were consulted. The Cochrane tool was used to assess the risk of bias and the quality of the evidence was GRADE assessed. **Results:** Intranasal insulin is effective in patients with Alzheimer's. The sample was 303 patients. The units of insulin used ranged from 20 to 40 units. Better results are obtained with a dose of 40 intranasal insulin units daily. The duration of treatment varied between 1 and 12 months. **Conclusions:** Intranasal insulin improves memory, preserves functional capacity, general cognition, attention, verbal memory and visuospatial working memory. Furthermore, the progression of white matter hyperintensity volume is reduced.

Keywords: intranasal insulin; Alzheimer's; treatment; revision.

 OPEN ACCESS

Publicado: 02/12/2024

Recibido: 14/04/2024

Aceptado: 14/07/2024

Citar como:

Sánchez Lozan J, Martínez Pizarro S. Insulina intranasal en pacientes con Alzheimer. Revisión sistemática. Revista 16 de abril [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 63: e1856. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1856

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa irreversible, que afecta las actividades de la vida diaria y el funcionamiento social. Se trata de un trastorno complejo y multifactorial que está determinado por la interacción de la susceptibilidad genética y los factores ambientales a lo largo del curso de la vida^{1, 2}.

Se caracteriza por modificaciones en el cerebro que dan lugar a depósitos de ciertas proteínas. Esta patología genera la muerte de las neuronas. Se trata de la causa más común de demencia, y produce un deterioro gradual en la memoria, el pensamiento, el comportamiento, y las habilidades sociales. Se produce dificultad para encontrar o para expresar palabras, problemas espaciales y de visión, así como deterioro en el razonamiento o criterio. Estos cambios afectan la capacidad de funcionamiento de una persona^{3, 4}.

Hoy en día más de 55 millones de individuos presentan demencia en el mundo; Cada año, se reportan casi diez millones de casos nuevos. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y puede representar entre un 60% y un 70% de los casos. La prevalencia del Alzheimer en la población de más de 85 años es del 27,7 %, y es mayor en mujeres que en hombres. A medida que aumenta la esperanza de vida y se produce el envejecimiento demográfico, se espera que la prevalencia mundial de la enfermedad de Alzheimer continúe aumentando, especialmente en los países en desarrollo donde el acceso a la atención médica y los recursos para el cuidado de la salud pueden ser limitados, lo que generará una costosa carga para los sistemas de salud y las familias afectadas⁵.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer, se han observado señales de insulina cerebral reducidas y cocientes bajos de insulina líquido cefalorraquídeo/insulina plasmática. En los estudios de los últimos años la terapia con insulina intranasal (INI) se ha mostrado prometedora como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. La insulina intranasal es un tratamiento potencial para la enfermedad neurodegenerativa que se ha sugerido que aumenta la captación de glucosa cerebral, reduce las placas amiloides y mejora la memoria verbal. Las investigaciones han sugerido que las insulinas de acción rápida, como la glulisina, pueden generar beneficios cognitivos superiores en comparación con la insulina regular⁶.

El objetivo principal de este trabajo fue caracterizar la eficacia de la insulina intranasal en pacientes con Alzheimer.

MÉTODO

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis). En este trabajo se ha usado la declaración PRISMA 2020 y una lista de verificación con 27 ítems⁷.

La búsqueda de los estudios se ha realizado por medio de búsquedas electrónicas en diferentes bases de datos. La principal base de datos utilizada ha sido PubMed, a través de la plataforma National Library of Medicine. Además de ello, se consultó Lilacs e IBECS a través de la plataforma Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL, a través de la plataforma Cochrane Library; Academic Search Complete, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus, a través de la plataforma EBSCO Host; WOS Core y SciELO, a través de la Web of Science y PEDROS con el fin de identificar un mayor número de referencias.

La estrategia de búsqueda está basada en la siguiente estrategia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study)⁸:

- P (paciente): alzheimer.
- I (Intervención): insulina intranasal
- C (Intervención de comparación): No procede.
- O (Resultados): mejora cognitiva.
- S (Estudios): Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

La estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fue realizada mediante una combinación de términos incluidos en el tesoro en inglés, términos MeSH (Medical Subject Headings) junto con términos libres (términos TW). Además, también se utilizó el término truncado "Random*" para tratar de localizar aquellos estudios que fueron ensayos clínicos aleatorizados. Todos los términos fueron combinados con los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas nacionales e internacionales de revisión por pares (peer-review) en los cuales se evaluó la eficacia de la insulina intranasal en pacientes con Alzheimer.

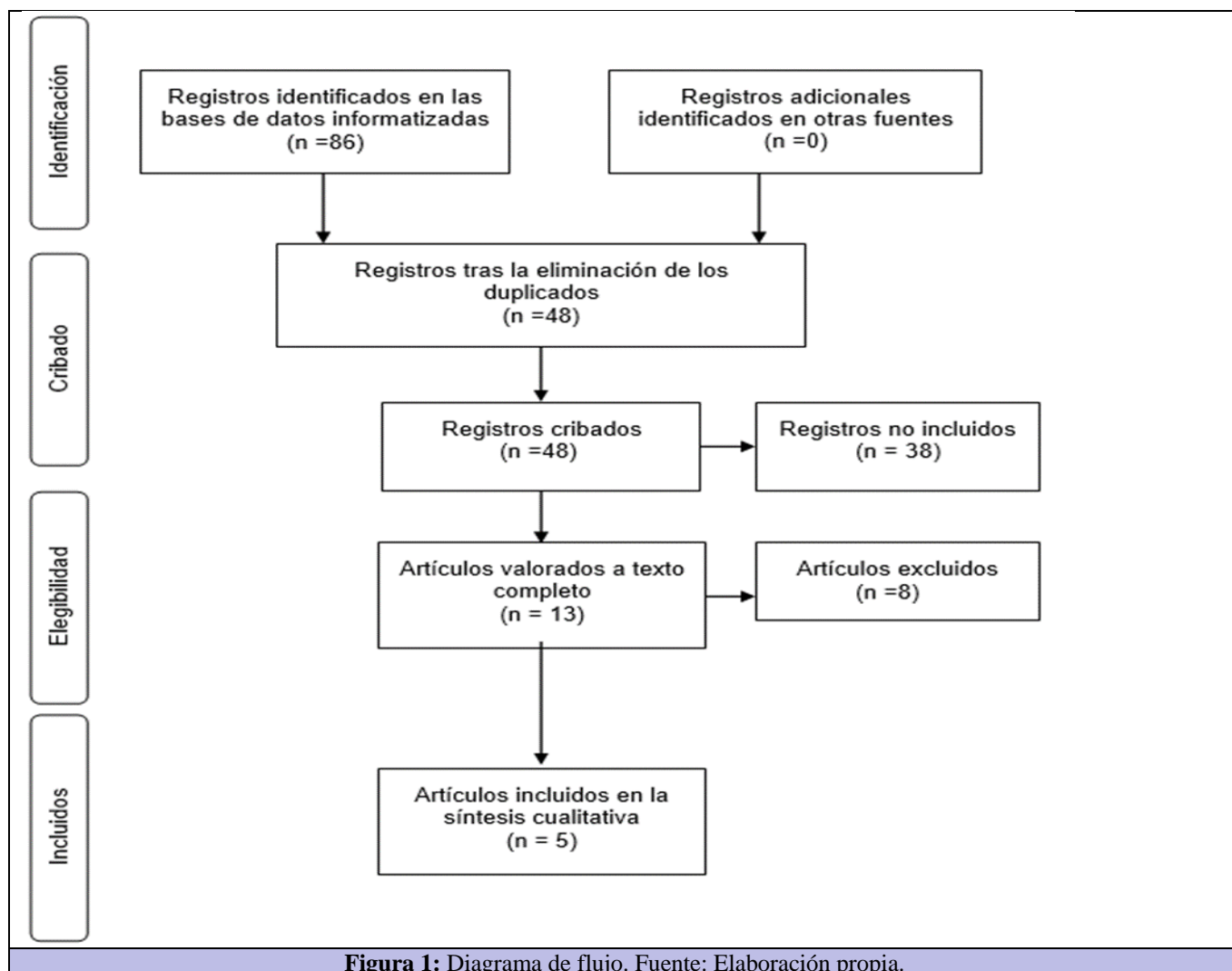
La evaluación del riesgo de sesgo se realizó de forma individual utilizando la herramienta propuesta por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Esta herramienta se encuentra compuesta por 6 dominios específicos, que pueden ser

valorados como alto, medio o bajo riesgo de sesgo. Los dominios evaluados mediante esta herramienta son: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste, sesgo de notificación y otros sesgos⁹.

La calidad de la evidencia se valoró a través del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). El sistema GRADE evalúa la calidad de la evidencia en función de hasta qué punto los usuarios pueden estar seguros de que el efecto reportado refleja el elemento que se está evaluando. La evaluación de la calidad de la evidencia incluye el riesgo de sesgo de los estudios, la inconsistencia, la imprecisión, el sesgo de publicación, los resultados indirectos y otros factores que puedan influir en la calidad de la evidencia. Para sintetizar esta información, se desarrollan tablas de resumen de hallazgos¹⁰.

RESULTADOS

Del total de bases de datos consultadas, se obtuvo un total de 86 estudios. Tras la eliminación de los duplicados con el programa Rayyan QCRI¹¹, se procedió a la lectura del título y del resumen de 48, donde, un total de 13 ensayos cumplieron los criterios de inclusión. Tras realizar una lectura del texto completo de dichos estudios, se excluyeron 8 debido a que no cumplieron los criterios específicos de selección. Finalmente, un total de 5 ensayos formaron parte de esta revisión (véase figura 1: diagrama de flujo).



Se han revisado un total de cinco artículos. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado (100%). El periodo de publicación abarcó desde el año 2008 hasta el año 2021.

Respecto al país en que fueron realizados, el 100% (n=5) fueron llevados a cabo en Estados Unidos. Las revistas en las que fueron publicados fueron diversas entre las que se encuentran: ``Neurology``, ``Arch Neurol``, ``J Alzheimers Dis``, y ``J Prev Alzheimers Dis`` (véase tabla 1).

Autor	Año	Revista	País	Diseño
Reger MA ¹²	2008	Neurology	Estados Unidos	ECA
Craft S ¹³	2012	Arch Neurol	Estados Unidos	ECA
Claxton A ¹⁴	2015	J Alzheimers Dis	Estados Unidos	ECA
Craft S ¹⁵	2017	J Alzheimers Dis	Estados Unidos	ECA
Kellar D ¹⁶	2021	J Prev Alzheimers Dis	Estados Unidos	ECA

ECA: *ensayo clínico aleatorizado y controlado.*

Fuente: Elaboración propia.

Respecto a las intervenciones realizadas en todos los ensayos clínicos se llevó a cabo la administración de insulina intranasal en pacientes adultos con deterioro cognitivo leve o enfermedad de alzheimer en el grupo experimental. Mientras que en el grupo control se aplicó el placebo.

La muestra total fue de 303 pacientes. El grupo con mayor número de muestra fue el de Craft S et al con 104 participantes y el de menor muestra el de Reger MA et al con solamente 25 pacientes.

Las unidades de insulina utilizadas al día en los pacientes oscilaron de 20 a 40 unidades. La duración del tratamiento varió entre 1 y 12 meses, siendo el ensayo clínico de mayor duración el de Kellar D et al con 12 meses y los de menor duración los de Reger MA et al y Claxton A et al (véase tabla 2).

Autor	Intervención	Muestra	Unidades de Insulina	Duración	Resultados
Reger MA ¹²	INI comparada con placebo sobre la cognición y la información verbal retenida	25	20 UI diarias	1 mes	El grupo de INI retuvo más información verbal, también mostraron una mejor atención y estado funcional. INI mejoró la memoria retrasada, preservó la capacidad funcional calificada por el cuidador preservó la cognición general y las capacidades funcionales. INI mejoró la memoria, trabajo verbal y la memoria de trabajo visuoespacial siendo mayor con la dosis de 40 unidades.
Craft S ¹³	INI comparada con placebo sobre la cognición, la función, el metabolismo de la glucosa cerebral y los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo.	104	Un grupo 20 UI y otro grupo 40 UI diarias	4 meses	
Claxton A ¹⁴	INI comparada con placebo sobre la cognición y el funcionamiento diario	60	Un grupo 20 UI y otro grupo 40 UI diarias	1 mes	

Craft S ¹⁵	INI comparada con placebo sobre la cognición, el funcionamiento diario y los biomarcadores INI comparada con placebo sobre la salud de la sustancia blanca y su asociación con la cognición y los perfiles de biomarcadores del líquido cefalorraquídeo	36	Un grupo 40 UI de insulina detemir y otro grupo 40 UI de insulina regular	4 meses	INI mejoró la memoria en el grupo de insulina regular.
Kellar D ¹⁶		78	20 UI 2 veces al día	12 meses	INI redujo la progresión del volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca.

INI: Insulina intranasal, EA: enfermedad de Alzheimer, UI: unidades

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se exponen los principales resultados en orden cronológico:

En el estudio de *Reger MA et al*¹² realizado en 2008 se evaluó la hipótesis de que el tratamiento diario con insulina intranasal facilitaría la cognición en pacientes con Alzheimer o su pródromo, el deterioro cognitivo leve (DCL) amnésico. La proporción de información verbal retenida después de un período de demora fue la medida de resultado primaria planificada. Las medidas de resultado secundarias incluyeron la atención, la calificación del cuidador del estado funcional y los niveles plasmáticos de insulina, glucosa, beta-amiloide y cortisol. Veinticinco participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo (n=12) o 20 UI de insulina intranasal (n=13). Los participantes, los cuidadores y todos los evaluadores clínicos estaban cegados a la asignación del tratamiento. Las medidas cognitivas y la sangre se obtuvieron al inicio del estudio y después de 21 días de tratamiento. La glucosa plasmática en ayunas y la insulina no cambiaron con el tratamiento. El grupo tratado con insulina retuvo más información verbal después de un retraso en comparación con el grupo al que se le asignó placebo (p=0,0374). Los sujetos tratados con insulina también mostraron una mejor atención (p=0,0108) y estado funcional (p=0,0410). El tratamiento con insulina elevó las concentraciones plasmáticas en ayunas de la forma corta del péptido beta-amiloide (A beta 40; p=0,0471). Los resultados de este estudio sugieren que la administración de péptidos intranasales puede ser un enfoque novedoso para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

En la investigación de *Craft S et al*¹³ realizada en 2012 se examinaron los efectos de la administración de insulina intranasal sobre la cognición, la función, el metabolismo de la glucosa cerebral y los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo en adultos con deterioro cognitivo amnésico leve o enfermedad de Alzheimer (EA). Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La muestra por intención de tratar consistió en 104 adultos con deterioro cognitivo amnésico leve (n=64) o EA de leve a moderada (n=40). Los participantes recibieron placebo (n=30), 20 UI de insulina (n=36) o 40 UI de insulina (n=38) durante 4 meses, administrados con un dispositivo nasal de administración de fármacos. El tratamiento con 20 UI de insulina mejoró la memoria retrasada (P<0,05), y ambas dosis de insulina (20 y 40 UI) preservaron la capacidad funcional calificada por el cuidador (P<0,01). Ambas dosis de insulina también preservaron la cognición general evaluada por la puntuación subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer para los participantes más jóvenes y las capacidades funcionales evaluadas por la escala de actividades de la vida diaria para adultos con EA (p<0,05). Los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo no cambiaron para los participantes tratados con insulina como grupo, pero, en los análisis exploratorios, los cambios en la memoria y la función se asociaron con cambios en el nivel de Aβ42 y en la proporción de proteína tau a Aβ42 en el líquido cefalorraquídeo. Los participantes asignados al placebo mostraron una menor captación de fludesoxiglucosa F 18 en las regiones parietotemporal, frontal, precuneus y cuneus y una progresión minimizada por la insulina. No se produjeron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Estos resultados respaldan ensayos más largos de terapia con insulina intranasal para pacientes con deterioro cognitivo amnésico leve y pacientes con EA.

En el estudio de *Claxton A et al*¹⁴ realizado en 2015 examinó si la insulina detemir intranasal mejora la cognición o el funcionamiento diario en adultos con alzheimer. Sesenta adultos recibieron placebo (n=20), 20 UI de insulina detemir (n=21) o 40 UI de insulina detemir (n=19) durante 21 días, administrados con administración nasal del fármaco, dispositivo. Los resultados revelaron un efecto del tratamiento para el compuesto de memoria para el grupo de 40 UI en comparación con el placebo (p<0,05). Una mayor resistencia a la insulina al inicio predijo una mejoría mayor con la dosis de 40 UI (r=0,54, p<0,02). También se observaron efectos significativos del tratamiento para la memoria de trabajo verbal (p<0,03) y la memoria de trabajo visoespacial (p<0,04), lo que refleja una mejora en los sujetos que recibieron la dosis alta de insulina detemir intranasal. No se encontraron diferencias significativas para el funcionamiento diario o el funcionamiento ejecutivo. En conclusión, el tratamiento diario con 40 UI de insulina detemir moduló la cognición en adultos con EA o MCI.

El ensayo clínico de *Craft S et al*¹⁵ realizado en 2017 tuvo como objetivo determinar si cuatro meses de tratamiento con insulina intranasal de detemir o insulina regular mejoran la cognición, el funcionamiento diario y los biomarcadores de EA en adultos con Alzheimer. Este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo incluyó una muestra de 36 adultos. Los participantes recibieron placebo (n=12), 40 UI de insulina detemir (n=12) o 40 UI de insulina regular (n=12) diariamente durante cuatro meses, administrados con un dispositivo de administración nasal. El grupo tratado con insulina regular tuvo mejor memoria después de dos y cuatro meses en comparación con el placebo ($p<0,03$). No se observaron efectos significativos para el grupo al que se le asignó detemir en comparación con el grupo de placebo, ni para el funcionamiento diario de ninguno de los grupos.

En el ensayo clínico de *Kellar D*¹⁶ realizado en 2021 se evaluaron los efectos de la insulina administrada por vía intranasal en la salud de la sustancia blanca y su asociación con la cognición y los perfiles de biomarcadores del líquido cefalorraquídeo en adultos con Alzheimer. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (1:1) doble ciego. Los participantes recibieron placebo o insulina dos veces al día (20 UI de Humulin R U-100 dos veces al día) por vía intranasal durante 12 meses. Setenta y ocho participantes fueron evaluados. El grupo tratado con insulina demostró cambios significativamente reducidos en el volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca en las regiones frontal y profunda después de 12 meses, con una tendencia similar para el volumen global. La progresión del volumen de la hiperintensidad de la sustancia blanca se correlacionó con el empeoramiento del perfil de biomarcadores del líquido cefalorraquídeo de la enfermedad de Alzheimer y la función cognitiva; sin embargo, los patrones de correlación diferían según el grupo de tratamiento. El tratamiento con insulina intranasal durante 12 meses redujo la progresión del volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca y respalda el potencial de la insulina como opción terapéutica para la enfermedad de Alzheimer.

Las limitaciones de este trabajo han sido producidas a causa de las estrategias de búsqueda que se han optado para la realización de esta revisión bibliográfica, como por ejemplo el idioma (español e inglés) se asume que se han podido perder artículos relevantes para el objetivo del trabajo. Sin embargo, a pesar de haber utilizado los tesauros adecuados en la búsqueda en las bases de datos, es importante destacar que no se pudo acceder al texto completo de algunos de los artículos inicialmente seleccionados, lo que redujo el número de documentos disponibles para la revisión. Además, en la mayoría de los ensayos clínicos revisados no se proporcionó información detallada sobre el número de sesiones ni el protocolo exacto de administración de la insulina intranasal, lo que podría haber generado diferencias no controladas entre los estudios. Esta falta de datos en algunos de los artículos limita el alcance del análisis realizado en esta revisión.

Por tanto, es necesario continuar investigando para establecer un protocolo unificado en cuanto a la frecuencia, duración de la sesión, duración del programa, y número de sesiones realizando un seguimiento a largo plazo de las pacientes. Además, resulta muy importante que se hagan estudios e investigaciones en diversos países, no solo en Estados Unidos. También sería preciso llevar a cabo estudios clínicos aleatorizados y controlados en los que se analice el posible efecto sinérgico con otras terapias o tratamientos. De esta manera los profesionales sanitarios podrán ofrecer los mejores cuidados basados en las últimas evidencias científicas a los pacientes.

CONCLUSIONES

La insulina intranasal es eficaz en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esta terapia mejora la memoria, preserva la capacidad funcional, la cognición general, la atención, la memoria verbal y la memoria de trabajo visuoespacial. Además, se reduce la progresión del volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca. Se obtienen mejores resultados con una dosis de 40 unidades de insulina intranasales diarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):313-321. doi: 10.14283/jpad.2021.15.
- 2.Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019; 167:231- 255. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.
- 3.Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):107. doi: 10.3390/ijms24010107.

- 4.Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429.
- 5.Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol.* 2019; 167:139-148. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00009-1.
- 6.Kellar D, Register T, Lockhart SN, Aisen P, Raman R, Rissman RA, et al. Intranasal insulin modulates cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a randomized trial. *Sci Rep.* 2022 Jan 25;12(1):1346. doi: 10.1038/s41598-022- 05165-3.
- 7.Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2021; 19:26.
- 8.Mamédio C, Andruccioli M, Cuce M. The PICO strategy for the research question construction and evidence research. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007; 15:508- 11.
- 9.Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2.aed. WILEY Blackwell; 2019.
- 10.Aguayo-Aledo JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española.* 2014; 92(2):82-8.
- 11.Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* diciembre de 2016;5(1):210.
- 12.Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology.* 2008 Feb 5;70(6):440-8. doi: 10.1212/01.WNL.0000265401.62434.36.
- 13.Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012 Jan;69(1):29-38. doi: 10.1001/archneurol.2011.233.
- 14.Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early- stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):897-906. doi: 10.3233/JAD- 141791.
- 15.Craft S, Claxton A, Baker LD, Hanson AJ, Cholerton B, Trittschuh EH, et al. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1325-1334. doi: 10.3233/JAD-161256.
- 16.Kellar D, Lockhart SN, Aisen P, Raman R, Rissman RA, Brewer J, et al. Intranasal Insulin Reduces White Matter Hyperintensity Progression in Association with Improvements in Cognition and CSF Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):240-248. doi: 10.14283/jpad.2021.14.

AUTORÍA

Jesús Sánchez-Lozano: Conceptualización, Curación (o curado) de contenidos y datos, Análisis formal de los datos, Investigación, Administración del proyecto, y Redacción - borrador original.

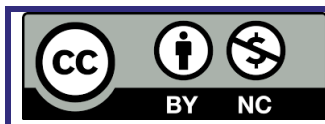
Sandra Martínez-Pizarro: Metodología, Recursos materiales, Supervisión, Validación, Visualización y Redacción – revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para la realización del presente artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses.



Este artículo de Revista 16 de abril está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Revista 16 de abril.