

El síndrome metabólico como un factor de riesgo para inducir la enfermedad de Alzheimer

Samuel Treviño¹, Ruben Vazquez², Gustavo Lopez y Lopez¹, Jorge Guevara³, Gonzalo Flores² y Alfonso Díaz¹
Facultad de Ciencias Químicas¹, Instituto de Fisiología², Facultad de Medicina³
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla^{1,2}, Universidad Nacional Autónoma de México³
Puebla, Pue.^{1,2}; Ciudad de México, D.F.³; México
[samuel.treviño, ruben.vazquez, jose.lopez, alfonso.díaz, gonzalo.flores] @correo.buap.mx, jorgeguevara@me.com

Abstract— Metabolic syndrome is a public health problem that could affect the development of neurodegenerative processes. The aim of this paper is to describe an overview of the risk factor involved metabolic syndrome to develop Alzheimer's disease. Reports indicate that patients with this metabolic disorder with alterations in glucose and triglycerides as well as oxidative stress and inflammation that causes cell death in various organs. Recently it suggested that metabolic syndrome could be a risk factor for developing Alzheimer's disease because chronic hyperglycemia and insulin resistance induces a series of oxidative and inflammatory mechanisms, which affects the clearance of amyloid- β , one of the etiologic agents of disease. In that sense, the manuscript expresses the need for more detailed future investigations of this metabolic process in order to propose medical strategies to prevent or disappearance of metabolic syndrome and thus slow the progression of this neurodegenerative disease.

Keyword— *metabolic syndrome, glucose, oxidative stress, inflammation, amyloid- β .*

Resumen— El síndrome metabólico es un problema de salud pública que podría repercutir en el desarrollo de procesos neurodegenerativos. El objetivo del presente trabajo es describir un panorama general del factor de riesgo que implica el síndrome metabólico para desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Los reportes indican que pacientes con este trastorno metabólico cursan con alteración en la glucosa y triglicéridos, así como estrés oxidativo e inflamación que ocasiona la muerte celular en diversos órganos. Recientemente se sugiere que el síndrome metabólico podría ser un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer, debido a que la hiperglicemia crónica y la insulinoresistencia inducen una serie de mecanismos oxidantes e inflamatorios, que afecta el aclaramiento del amiloide- β , uno de los agentes etiológicos de esta enfermedad. En ese sentido, el manuscrito expresa la necesidad de realizar investigaciones futuras más detalladas de este proceso metabólico con la finalidad de proponer estrategias médicas que permitan la prevención o desaparición del síndrome metabólico y así retrasar la evolución de esta enfermedad neurodegenerativa.

Palabras claves— *síndrome metabólico, glucosa, estrés oxidante, inflamación, amiloide- β .*

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) ha tomado tintes alarmantes a nivel mundial. Considerando que cuentan con un origen multifactorial. En nuestro país, se estima una prevalencia de mayor número de personas con sobrepeso y obesidad. Una de las problemáticas de mayor relevancia son las complicaciones que puede ocasionar el SM hacia el sistema nervioso central, debido a que la hiperglicemia crónica y la insulinoresistencia son un factor de riesgo para desencadenar la enfermedad de Alzheimer (EA). Inducen un estado de estrés oxidativo y una respuesta infamatoria crónica, que afecta el aclaramiento del péptido amiloide- β , el cual es uno de los principales agentes etiológicos de esta enfermedad. De ahí se sugiere que la hiperglicemia e hiperinsulinemia son factores críticos para incrementar la toxicidad del amiloide- β y con ello la aparición de la EA. Sin embargo esto aún no es claro, debido a que los modelos de estudio que existen no emulan lo que ocurre en la población mundial, ya que son los carbohidratos los que se consumen mayoritariamente, y un sobre-consumo de estos presenta el fenotipo característico del SM a corto plazo. En este sentido, la presente revisión bibliográfica muestra un panorama general del impacto de los trastornos metabólicos sobre el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, se proponen rutas bioquímicas presentes a nivel

periférico las cuales repercuten en el cerebro bajo una condición de SM, el cual podría exacerbar la toxicidad del amiloide- β y en consecuencia inducir la aparición de la EA. Además de proponer blancos terapéuticos y estrategias de tratamiento, que conlleven a limitar el avance de esta enfermedad neurodegenerativa.

II. SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) se ha definido como un conjunto de factores de riesgo vascular que incluyen obesidad, resistencia a la insulina, bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL), altos niveles de triglicéridos e hipertensión arterial. Aunque los mecanismos exactos de su desarrollo no se han definido en su totalidad, su etiología incluye factores genéticos y factores ambientales modificables, como los hábitos alimentarios y una vida sedentaria [1]. La prevalencia del SM en el mundo es elevada y se incrementa progresivamente. En México representa un problema de salud pública, los pacientes cursan con eventos de alteración en la glucosa basal o de ayuno e intolerancia a la glucosa; así como, hipertensión arterial en grados variables, además de dislipidemia con alteración en las fracciones de colesterol, lipoproteínas, y por ende en la concentración de triglicéridos circulantes y desarrollo de esteatosis en diversos órganos [2]. Entre los factores de riesgo que causan el desbalance metabólico, y que impactan en la sociedad se encuentran las condiciones nutricionales, principalmente las dietas hiperglúcida y/o hipercalórica, ya que recientes estudios epidemiológicos, demuestran que la ingesta del alimento con estas características genera trastornos en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, ocasionando así alteraciones que conllevan al desarrollo del SM [3].

La edad de diagnóstico de personas con SM ha disminuido progresivamente a lo largo de los últimos años. Hace 25 años, cuando se empezaba a realizar publicaciones sobre el SM, el mayor riesgo estaba en personas de 50 años o más. Sin embargo, en la actualidad se ha presentado un incremento en la prevalencia y se está considerando como grupos de riesgo a personas de entre 30 a 35 años en promedio. En la actualidad existe un incremento de obesidad y síndrome metabólico en jóvenes, y que desde etapas tempranas de la vida hay una tendencia hacia la mala alimentación (alimentos rápidos, exceso de consumos de harinas refinadas y bebidas azucaradas) y escasa actividad física en la población general. Lo que hace que estos factores disminuyan la expectativa de vida. Un análisis a futuro de estos pacientes muestra que la disminución en años de vida puede ser de 10 a 15, dependiendo de los índices de masa corporal de cada individuo [4].

Sin embargo, el sobrepeso y la obesidad, marcadores relevantes para el desarrollo del SM, ha tenido una prevalencia importante en los últimos años, pues de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 el aumento en la prevalencia de obesidad en nuestro país se encuentra entre los más rápidos del mundo. Hoy en día, 7 de cada 10 mexicanos mayores de 20 años padecen esta enfermedad y la mayoría son mujeres (73%) y uno de cada tres niños cuyas edades oscilan entre los 5 y los 19 años (alrededor de 12 millones) presenta sobrepeso u obesidad. La Secretaría de Salud indica que el 72% de mujeres, el 66% de hombres mayores de 20 años y el 26% de niños en edad escolar, padecen obesidad y sobrepeso.

III. RESISTENCIA A INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO

El exceso de tejido adiposo está asociado a disturbios metabólicos y enfermedades como el síndrome metabólico. Paradójicamente, el tejido adiposo “alterado” se manifiesta de una manera similar al “normal”, sin embargo existen profundas alteraciones tanto en la señalización como en el metabolismo. Aunque los trastornos lipodistróficos representan una variedad de estados fisiopatológicos subyacentes,

en los que convergen complicaciones metabólicas asociadas en común a obesidad como: síndrome metabólico, resistencia a insulina, complicaciones cardiovasculares, alteraciones pancreáticas, inflamación, etc. La comprensión de la fisiopatología de estas alteraciones en pacientes y modelos paralelos como lo es la lipodistrofia de animales, apunta hacia el concepto de una masa de tejido adiposo que “cumple” con las necesidades de energía del organismo, pero que además resguarda de manera abundante los principales componentes que son triglicéridos [5]. El exceso de grasa abdominal, en particular de la perivisceral o intraabdominal de alto dinamismo (o sea con intensa lipólisis) produce una plétora de AGL que llega al hígado vía porta. Cuando hay sobrecarga hepática de AGL ocurren tres fenómenos principales: aumenta la producción de VLDL cargadas de triglicéridos y de apolipoproteína B (aterogénicas); se incrementa la gluconeogénesis hepática, y disminuye fuertemente la capacidad de aclaramiento de la insulina, que llega también por vía porta. Todos estos fenómenos que ya se han ido describiendo, generan estados hipertróficos (ganancia en el tamaño del adiposito) e hiperplásicos (incremento en el número de células adipocitarias [6]. Aunque está bien establecido que aumenta el promedio el volumen de las células grasas con el aumento de la masa grasa corporal, hay una gran variación interindividual en el tamaño de las células grasas, independientemente de la cantidad absoluta de tejido adiposo. Las personas obesas pueden tener muchas células de grasa más pequeños (hiperplasia) o menos, pero más grande, los adipocitos (hipertrofia). En este sentido se considera que la grasa visceral es la más diabetogénica ya que evoca una gran cantidad de señales inflamatorias, niveles incrementados de proteína C reactiva, TNF- α e IL-6 se han encontrado incrementados en modelos animales y humanos con obesidad central, la cual al ser eliminada mediante dietas, ejercicio o diferentes administraciones farmacéuticas, mejora la resistencia a insulina, hipertensión arterial y disglucemias asociadas [7]. En adultos y jóvenes con sobre peso estos mismos factores inflamatorios han sido detectados, y al eliminar el estímulo del sobre peso, también muestran mejoras importantes, sobre todo en los niveles de proteína C reactiva e IL-6 [8].

El TNF- α de tejido adiposo produce una serie de otras adipocinas con efectos bien descritos en el metabolismo y la inflamación. La resistina, adiponectina, leptina, y quimiotáctica de monocitos proteína-1 (MCP-1) se encuentran entre un grupo de proteínas secretadas a partir de tejido adiposo con funciones inmunomoduladoras. La producción y secreción de estas adipoquinas se alteran durante la obesidad, lo que resulta en un perfil de secreción proinflamatoria o más aterogénico. De hecho, mientras que la secreción de MCP-1, resistina, y otras citocinas proinflamatorias se incrementa por la obesidad, la secreción de la adiponectina adiposo proteína anti-inflamatorio se reduce. Aunque el aumento de los depósitos de grasa visceral y la hipertrofia de adipocitos se han relacionado con un mayor grado de inflamación del tejido adiposo, hasta hace poco se conocía sobre las vías exactas que conducen a un estado proinflamatorio de tejido adiposo en los individuos obesos, permaneciendo sin identificar. Sin embargo, recientemente mucha atención se ha desviado a la función de los macrófagos. Los macrófagos infiltrados, que son parte de la fracción vascular del estroma de tejido adiposo, son posteriormente responsables de la producción de una amplia variedad de proteínas proinflamatorias incluyendo MCP-1, TNF, y la interleucina-6 (IL-6). El desarrollo de la resistencia a la insulina en los adipocitos está reconocido que se encuentra estrechamente vinculada a la infiltración de macrófagos. Sin embargo, cómo es que la entrada de los macrófagos en el tejido adiposo blanco (WAT) conduce a la resistencia sistémica a la insulina aún no está claro, aunque se cree cada vez más que la secreción alterada de adipocinas por WAT durante la obesidad puede representar una pieza importante del rompecabezas. Uno de los tejidos que se ve afectada por la secreción proinflamatoria del tejido adiposo es el hígado. La activación crónica del regulador maestro de la inflamación factor nuclear-kB (NF-kB) por citocinas ha estado directamente relacionado con el desarrollo de la resistencia a la insulina en el hígado [9, 10].

El exceso de oferta de glucosa podría inhibir la oxidación celular de grasas y favorecer la acumulación de lípidos ectópicos que deprimen el transporte de glucosa y así exacerban la resistencia a la insulina. Una gran parte de la preocupación por el vínculo entre la disfunción adipocitaria y el SM y DM2, se refiere a que existe evidencia de que las grasas se sitúan en órganos y tejidos no preparados para su depósito, en lugar de hacerlo en su sitio natural: el tejido adiposo. Esos depósitos grasos se ubican en órganos magros como los músculos esqueléticos, el miocardio, los vasos sanguíneos, el hígado, el riñón y el páncreas. Así, por ejemplo se ha descrito que se encuentra aumentado el contenido de triglicéridos dentro del músculo esquelético de obesos y diabéticos, constituyendo un fortísimo predictor de insulino resistencia [11].

IV. SÍNDROME METABÓLICO COMO UNA CAUSA DE NEURODEGENERACIÓN

En los últimos años ha cobrado importancia las complicaciones que el SM puede causar en el sistema nervioso central (SNC), esto ocasiona cambios morfológicos, electrofisiológicos y cognitivos. [12, 13]. Los recientes estudios sugieren que los cambios del SNC en las personas con SM (diabéticos insulinoresistentes) es similar a lo reportado en el envejecimiento normal, así como con las demencias vasculares y la enfermedad de Alzheimer (EA), [14, 15].

Aunque la glucosa es un nutriente esencial del cerebro, muchos trabajos en humanos y en animales experimentales sugieren que la hiperglucemia aumenta el daño cerebral isquémico agudo. La hiperglucemia que se produce durante la isquemia cerebral aguda produce daño por aumento de la acidosis tisular local y aumento de la permeabilidad de la barrera. La hiperglucemia se asocia con edema y aumento del tamaño del infarto, junto a disminución del flujo sanguíneo cerebral, conduce al enlentecimiento del metabolismo oxidativo de la glucosa y un incremento de la glucólisis anaerobia, que resulta en un aumento de la concentración de ácido láctico.

Por lo tanto podemos mencionar que la hiperglucemia no solo es una respuesta de estrés si no que produce un daño a nivel neurológico y que en muchos casos predice la evolución de factores como la disminución del flujo sanguíneo cerebral, la isquemia que nos lleva a la disminución del metabolismo oxidativo de la glucosa y aumento de la concentración de ácido láctico provocando el descenso del pH intracelular y por consecuente trastornos, daños o muerte celular.

Si lo relacionamos con el deterioro de una función vital o muerte de función neuronal podemos atribuir el siguiente termino; neurodegeneración que se le atribuye a un grupo de enfermedades que afectan al SNC de diferente origen, pueden ser por deficiencias metabólicas, heredadas, toxicas entre otras, en donde hay muerte neuronal progresiva causando alteraciones en las funciones mentales. Recientes trabajos apoyan la relación del SM y la EA, En donde se demuestran que pacientes hiperglicémicos mayores de 65 años de edad tienen un riesgo significativamente mayor para desarrollar la EA, Sin embargo esto aún no es claro [14]. El hipocampo, una estructura cerebral gravemente afectada en la EA, también es muy sensible a los cambios en la homeostasis de la glucosa [16] y se ve comprometida en la vejez. El decremento en el metabolismo de glucosa en los cerebros con la EA puede ocasionar la disfunción del hipocampo (Hp) [17], de ahí se sugiere que la hiperglucemia puede ser un factor para el desarrollo de EA, debido que la neurodegeneración inducida por la hiperglucemia en diferentes regiones del cerebro, incluyendo el Hp, se correlaciona bien con los síntomas clínicos de la EA [18].

V. SÍNDROME METABÓLICO Y ALZHEIMER

La EA es el trastorno neurodegenerativo más común en el mundo, en México es considerado un problema de salud pública debido a que la esperanza de vida incrementa año con año, sin embargo no existen estadísticas del número de casos. La EA se caracteriza por una marcada neurodegeneración y por un estado demencial progresivo [19]. Los marcadores histopatológicos de esta enfermedad son: las placas neuríticas (PNs) formadas por el péptido amiloide- β ($A\beta$) y las marañas neurofibrilares (MNFs) formadas por una proteína de unión a microtúbulos llamada tau, que se encuentra hiperfosforilada, además de una gliosis reactiva [19]. Estudios recientes, sugieren que el $A\beta$ participa en la fisiopatología de la EA, debido a que la conformación β -plegada y su estado de agregación le confieren propiedades neurotóxicas que conducen a la neurodegeneración, inclusive estos hallazgos están correlacionados con la demencia que presentan los pacientes [20].

VI. AMILOIDE-B, SU RELACIÓN CON GLUCOSA, INSULINA Y LÍPIDOS

El péptido $A\beta$ es un producto resultante del catabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP), tras su hidrólisis secuencial por las enzimas β y γ -secretasas. Este procedimiento sucede mayormente a nivel de los endosomas tardíos tras la endocitosis de APP desde la membrana plasmática, donde se localizan normalmente para ejercer su función [19]. Existe una vía alternativa no amiloidogénica en la que la enzima α -secretasa hidroliza la APP dentro de la secuencia de aminoácidos correspondientes al péptido $A\beta$, impidiendo así su regeneración. La γ -secretasa es en realidad un complejo formado por cuatro proteínas, de las que la proteína con actividad catalítica es la presenilina. En condiciones normales se producen niveles muy bajos, del péptido $A\beta$ con 40 o 42 aminoácidos dependiendo del sitio de clivaje de la presenilina en el fragmento C-terminal de APP, siendo $A\beta$ -40 mucho más abundante que $A\beta$ -42. A pesar de solo diferenciarse en dos aminoácidos, ambos péptidos tienen propiedades físicoquímicas muy distintas. In vitro $A\beta$ -42 tienen una mayor tendencia a polimerizar, formando oligómeros solubles que a su vez se agregan en protofibrillas, aún soluble pero ya con la conformación terciaria de hoja- β plegada característica de todos los péptidos amiloide; finalmente estas protofibrillas parecen actuar para la formación de fibras insolubles similares a las presentes en las placas seniles de la EA [21]. Se cree que el péptido $A\beta$ es producido de manera continua y que su agregación y depósitos en la EA es concentración-dependiente. En condiciones normales su concentración parece estar muy estrechamente regulada, existiendo un equilibrio entre su generación y su eliminación por parte de enzimas degradadora como neprilisina, la enzima degradadora de insulina y posiblemente también en la enzima convertidora de la angiotensina I.

Varios estudios han señalado la importancia de la señalización de insulina en alteraciones como la EA indicando cierta relación entre la resistencia a insulina de la DM2 y la EA. La señalización de insulina está involucrada en la degradación del $A\beta$. Debido a que en el cerebro, la insulina y el $A\beta$ son degradados por la enzima degradadora de insulina (IDE). Los estudios sugieren que al existir una hiperglicemia a nivel periférico, la concentración de IDE en el cerebro disminuye y aumentan a nivel periférico. Esto ocasiona que la degradación del $A\beta$ sea menor, en consecuencia se favorece la formación de placas de amiloide [22]. Por otra parte se ha reportado que, el $A\beta$ compite con la insulina por el receptor de insulina (IR), lo que altera la actividad de enzimas como las GSK-3 y Akt, que promueven la hiperfosforilación de la proteína tau.

Así mismo, la insulina aumenta la captación de lipoproteínas mediada por APOE es una glucoproteína plasmática implica en el transporte del colesterol y otros lípidos en los diferentes tejidos. Es la principal lipo-proteína que se encuentra en el tejido cerebral, preferentemente en el tejido glía pero

no en las neuronas, que interviene en el crecimiento y regeneración del tejido nervioso central durante su desarrollo, así como en el metabolismo del A β , en procesos de aprendizaje y memoria en la sinaptogenesis y en los mecanismos de supervivencia neuronal así como en la regulación del metabolismo lipídico en el cerebro [23]. En personas con la EA presentan una frecuencia de 65-80% del alelo $\epsilon 4$. El alelo $\epsilon 4$ está relacionado con un mayor depósito de amiloide en las placas seniles y no se relaciona con la degeneración neurofibrilar y la pérdida neuronal [22].

VII. COMENTARIO FINAL

En los últimos años se ha tratado de entender la correlación entre la hiperglicemia y la toxicidad del A β como una causa de la EA en los pacientes con SM. Los estudios sugieren que la hiperglicemia e hiperinsulinemia podría disminuir el aclaramiento del A β , favoreciendo su oligomerización y toxicidad en el cerebro [12], pero esto aún no es claro. Actualmente, no existe un modelo animal adecuado que asimile un estatus crónico de hiperglucemia e hiperinsulinemia para entender las rutas bioquímicas y el comportamiento celular, bajo condiciones patológicas del SM. Si bien, se han creado diversas mutaciones genéticas, que disminuyen o sobre-expresan elementos claves en el desarrollo del SM, estas no han logrado aportar la información necesaria para comprender mejor este trastorno. En este sentido, es importante mencionar que la alimentación de los países desarrollados y en vías de desarrollo, tiene como base un alto porcentaje de carbohidratos y por ende un mayor consumo calórico que condicionan el desarrollo de SM. Por lo tanto emplear a nivel experimental una dieta alta en glúcidos y con aporte hipercalórico que genere las características bioquímicas y tisulares del SM a corto o mediano plazo, sería de gran importancia para comprender de mejor forma su relación con la neurotoxicidad del A β .

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con el apoyo del PRODEP por medio del Proyecto NPTCBUAP-395, en el convenio DSA/103.5/15/7449. Agradecemos el apoyo de la Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP, por el apoyo financiero y administrativo.

REFERENCIAS

- [1] E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz. "Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey", JAMA. Vol. 287, pp. 356-9. 2002.
- [2] A.D. Liese, E.J. Mayer-Davis, S.M. Haffner. "Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective", Epidemiol Rev. Vol.20, pp. 157-172.1998.
- [3] D. Heber. "An integrative view of obesity", Am J Clin Nutr. Vol:91, pp. 280S–283S. 2010.
- [4] Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.
- [5] M. Blüher, M.D. Michael, O.D. Peroni, K. Ueki, N. Carter, B.B. Kahn, C.R. Kahn. "Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance", Dev Cell. Vol: 3(1), pp.25-38. 2002
- [6] E. Arner, P.O. Westermark, K.L. Spalding. "Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology", Diabetes. Vol:59(1), pp105-109. 2010.
- [7] P. Trayhurn, I.S. Wood. "Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue", Br J Nutr. Vol: 92(3), pp. 347-55. 2004.

- [8] H. Flores, S. Castillo-Flores, A. Mendez, P. Casanova-Romero, C. Larreal-Urdaneta, D. Lee, R. Goldberg. "C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome". *Diabetes Res Clin Pract.* Vol:71(1), pp.92-100. 2006.
- [9] M.C. Arkan, A.L. Hevener, F.R. Greten, S. Maeda, Z.W. Li, J.M. Long, A. Wynshaw-Boris, G. Poli, J. Olefsky, M. Karin. "IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance", *Nat Med.* Vol: 11(2), pp.191-198. 2005.
- [10] D. Cai, M. Yuan, D.F. Frantz, P.A. Melendez, L. Hansen, J. Lee, S.E. Shoelson. "Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB", *Nat Med.* Vol:11(2), pp.183-190. 2005.
- [11] D.E. Kelley, B. Goodpaster, R.R. Wing, J.A. Simoneau. "Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss", *Am J Physiol.* Vol: 277(6 Pt 1), pp. E1130-1141. 1999
- [12] G.J. Biessels, S. Staekenborg, E. Brunner, C. Brayne, P. Scheltens. "Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review", *Lancet Neurol.* Vol: 5, pp. 64-74. 2006
- [13] J.S. Roriz-Filho, T.M. Sa-Roriz, I. Rosset, A.L. Camozzato, A.C. Santos, M.L. Chaves, J.C. Moriguti, M. Roriz-Cruz. "(Pre)diabetes, brain aging, and cognition", *Biochim Biophys Acta.* Vol:1792, pp.432-443. 2009.
- [14] P.A. Maher, D.R. Schubert. "Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease". *Expert. Rev. Neurother.* Vol: 9, pp. 617-630. 2009.
- [15] K. Akter, E.A. Lanza, S.A. Martin, N. Myronyuk, M. Rua, R.B. Raffa. "Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment?", *Br J Clin Pharmacol.* Vol:71, pp.365-376. 2011.
- [16] S.A. Wrihten, G.G. Piroli, C.A. Grillo, L.P. Reagan. "A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging", *Biochim Biophys Acta.* Vol: 1792, pp.444-453. 2009.
- [17] Y. Liu, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, C.X. Gong. "Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes". *J Pathol.* Vol: 225(1), pp.54-62. 2011.
- [18] L. Mosconi. "Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD", *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Vol: 32(4), pp. 486-510. 2005.
- [19] D.J. Selkoe. "disease: genes, proteins, and therapy", *Physiol Rev.* Vol:81 (2), pp. 741 - 766. 2001.
- [20] D.M. Walsh, D.J. Selkoe. "Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease". *Neuron.* Vol: 30; 44 (1), pp.181 - 193. 2004.
- [21] S. Mendez, N. Pérez, J. Rodríguez. "Péptido beta amiloide, proteína tau y enfermedad de alzheimer". *Cubana Investigacion Biomedica.* Vol: 21(4), pp.253-261. 2002.
- [22] Kim, H. Yoon, J. Basak, J. Kim." Apolipoprotein E in Synaptic Plasticity and Alzheimer's Disease: Potential Cellular and Molecular Mechanisms", *Molecules and Cells.* Vol: 37(11), pp. 767-776. 2014.
- [23] V. Giau, S. Kim. "Role of Apolipoprotein E in Neurodegenerative Diseases", *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* Vol:11, pp. 1723-1737 2015.