

Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. Prevención del Alzheimer

Humberto Herman Lara*, Eduardo Javier Alanís-Garza, María Fernanda Estrada Puente, Lucía Liliana Mureyko, David Alejandro Alarcón Torres y Liliana Ixtepan Turrent
Departamento de Ciencias Básicas, División de Ciencia de la Salud, Universidad de Monterrey, Monterrey, N.L.

Resumen

La principal causa de demencia en el mundo es la enfermedad de Alzheimer (EA), que suele encontrarse después de los 65 años de edad y es de carácter progresivo. Esperando un rápido aumento de su incidencia y sabiendo que no tiene cura, resulta recomendable buscar la forma de prevenirla. Los cambios en la dieta debido a la globalización podrían explicar el aumento de la incidencia de esta enfermedad en lugares como Japón y los países mediterráneos, que contaban con un menor índice de presentación. Existe una correlación directa entre la progresión de la enfermedad y el alto consumo de alcohol, grasas, carnes rojas, que conllevan obesidad y un aumento de los niveles séricos de colesterol por la alta ingesta de grasas saturadas. Para prevenir esta enfermedad se proponen dietas ricas en polifenoles, que son potentes antioxidantes, grasas mono y poliinsaturadas, así como consumir mayores cantidades de grasa derivada del pescado, grasas vegetales y frutas con bajo índice glucémico, y un moderado consumo de vino tinto. A través de una dieta rica en antioxidantes se puede prevenir la progresión hacia la demencia y la EA. Este artículo enfatiza los alimentos y otros compuestos que han demostrado tener la capacidad de disminuir el riesgo de padecer esta enfermedad crónica degenerativa.

PALABRAS CLAVE: Alzheimer. Demencia. Dieta. Antioxidante. Prevención.

Abstract

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the world; symptoms first appear after age 65 and have a progressive evolution. Expecting an increase on its incidence and knowing there is currently no cure for Alzheimer's disease, it is a necessity to prevent progression. The change in diet due to globalization may explain the growth of the incidence in places such as Japan and Mediterranean countries, which used to have fewer incidences. There is a direct correlation between disease progression and the increased intake of alcohol, saturated fats, and red meat. Therefore, we find obesity and higher serum levels in cholesterol due to saturated fat as a result. A way to decrease the progression of Alzheimer's is through a diet rich in polyphenoles (potent antioxidants), unsaturated fats (monounsaturated and polyunsaturated), fish, vegetable fat, fruits with low glycemic index, and a moderate consumption of red wine. Through this potent antioxidant diet we accomplish the prevention of dementia and the progression of Alzheimer's disease. This article emphasizes the food and other components that have been demonstrated to decrease the oxidative stress related to these progressive diseases. (Gac Med Mex. 2015;151:245-51)

Corresponding author: Lara Humberto Herman, dr.lara.v@gmail.com

KEY WORDS: Alzheimer. Dementia. Diet. Antioxidant. Prevention.

Correspondencia:

*Lara Humberto Herman
Av. Ignacio Morones Prieto, 4500 Poniente,
Col. Jesús M. Garza, C.P. 66238, San Pedro Garza García,
Nueva Leon, N.L.
E-mail: dr.lara.v@gmail.com

Fecha de recepción: 03-03-2014
Fecha de aceptación: 05-03-2014

Introducción

La EA es la principal causa de demencia en el mundo. Es una enfermedad neurológica progresiva y la principal enfermedad degenerativa¹, más común que el Parkinson. Ha creado una problemática en la sociedad, ya que hoy en día 35 millones² de personas la padecen y se espera que en el año 2030³ se duplique este número de pacientes y en el 2050, se triplique⁴. Es más común que padezcan esta enfermedad los afroamericanos que los hispanos y blancos⁵. Aún no tiene cura, ya que fisiológicamente el cerebro comienza a deteriorarse a partir de la tercera edad; se han experimentado distintas formas para buscar algunas alternativas⁶ para su prevención^{7,8}.

La EA fue descrita por Alois Alzheimer⁹ en 1906 y su principales síntomas son la pérdida de memoria y la amnesia anterógrada. Esta sintomatología comienza comúnmente después de los 65 años de edad. Clínicamente, la EA se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, el deterioro de todas las funciones mentales, la pérdida del habla, la desorientación y problemas para caminar¹⁰; también se puede observar la presencia de alucinaciones, hipocinesia, alucinaciones, rigidez y tremores¹¹.

La enfermedad puede ser genética¹² o debida a un mal plegamiento de un péptido β -amiloide (β A)¹³, debido a la escisión de la proteína precursora amiloidea (APP)¹⁴ por tres enzimas α , β y γ -secretasa que crean placas seniles extracelulares de péptido β A y una hiperfosforilación de la proteína tau que crea ovillos neurofibrilares intracelulares; especialmente estas acumulaciones crean sustancias tóxicas contra las neuronas que se acumulan en la región del hipocampo. Esta hiperfosforilación de la proteína tau es causada por una sobreexpresión de la enzima glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3)¹⁵. Estudios recientes muestran que el hipocampo¹⁶ es una de las partes del cerebro donde se desarrolla la memoria reciente¹⁷ y la que más daño presenta debido a la apoptosis neuronal, creando el inicio de los síntomas de la EA¹⁸⁻²¹.

Los péptidos β A son las principales moléculas relacionadas con la patogenia de la EA y, en general, con las enfermedades neurodegenerativas y la producción de neurotoxicidad²². Aunque los mecanismos moleculares precisos aún permanecen sin dilucidar por completo, muchas evidencias apuntan hacia la acción de las especies reactivas de oxígeno²³, las cuales son producidas por el efecto de oligómeros solubles de β A en concentraciones nanomolares. El estrés oxidativo

producido como consecuencia de esta reacción es considerado como el mediador y desencadenador de una cascada de eventos degenerativos e inflamatorios en esta y otras enfermedades neurodegenerativas²⁴.

Estudios epidemiológicos recientes indican que los hábitos alimenticios de una dieta basada en antioxidantes impiden el estrés oxidativo, lo cual puede prevenir la incidencia de enfermedades neurodegenerativas²⁵ como el Alzheimer o el Parkinson. Recientemente diversos artículos de investigación han demostrado los efectos neuroprotectores de los polifenoles por su acción como potentes antioxidantes²⁶.

Por ello, se están estudiando diferentes fitoquímicos, como el ácido carnósico (AC), la curcumina, la catequina y el resveratrol, que, según se ha publicado recientemente, tienen efectos antioxidantes neuroprotectores y combaten los acúmulos de β A²⁷⁻³⁰. También se ha reportado que diferentes hormonas actúan como antioxidantes neuroprotectores, como la melatonina, los corticoides y el estradiol³¹⁻³³. El inicio de esta enfermedad se debe a los acúmulos de β A, que son los que crean posteriormente los ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína hiperfosforilada tau; por lo tanto, todos los compuestos que posteriormente se mencionarán inhiben estos dos acúmulos anormales.

Nutrición y riesgo de padecer EA

Una alimentación sana, actividades que estimulen la cognición y constantes actividades físicas reducen el riesgo de padecer EA³⁴. Por el contrario, la diabetes, la apolipoproteína E (APOE- ϵ 4), fumar y la depresión se asocian al aumento de la progresión de la EA³⁵.

Recientemente se han incrementado las evidencias que indican que la nutrición juega un papel importante en la prevención de la progresión de la enfermedad. Estudios epidemiológicos sugieren convincentemente que la dieta puede ser un factor modificable en los factores de riesgo de padecer EA. Una dieta abundante en antioxidantes, vitamina B, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados es benéfica contra la EA, y su consumo se logra ingiriendo pescado, frutas, vegetales, café y vino tinto. Por lo tanto, adherirse a una dieta saludable como la japonesa y la mediterránea se asocia con un riesgo menor de padecer la EA³⁶. Por otro lado, la dieta occidental, que está basada en un mayor consumo de ácidos grasos saturados, la alta ingesta de calorías³⁷ y el exceso de bebidas alcohólicas aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad incurable y progresiva (Tabla 1)³⁸.

Tabla 1. Antioxidantes

Dieta antioxidante	
Pescado	<ul style="list-style-type: none"> - Contiene ácidos grasos omega-3, EPA y DHA - El consumo > 2 veces por semana reduce un 60% el riesgo de padecer EA
Frutas y verduras	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo contenido de grasas saturadas - Las verduras de hoja verde contienen vitamina E
Fitoquímicos	
Polifenoles	
- Arándanos	<ul style="list-style-type: none"> - Elevan la cAMP - Mejoran la transmisión sináptica - Reducen la toxicidad de βA
- Curcumina de la cúrcuma	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la formación de βA - Promueve la degradación de fibrillas y ovillos neurofibrilares - Inhibe la APP
- Catequinas del té	<ul style="list-style-type: none"> - Modulan el estrés oxidativo - Aumentan la actividad de la enzima SOD - Modulan las enzimas α-secretasa, β-secretasa y γ-secretasa - La EGCG reduce la generación de βA y las isoformas de tau
• Resveratrol de la uva	<ul style="list-style-type: none"> - Promueve la eliminación de acúmulos intracelulares de βA - Activa la degradación neurotóxica proteosomal - Disminuye la formación de placa - Protege de la neurotoxicidad inducida por βA
• Cacahuates	<ul style="list-style-type: none"> - Elevan la cAMP - Mejoran la transmisión sináptica - Reducen la toxicidad de $A\beta$
AC	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la enzima α-secretasa ADAM17 y ADAM10 - Evita la apoptosis de las neuronas y su degradación - Suprime la producción de βA
Hormonas	
Melatonina	<ul style="list-style-type: none"> - Protege el sistema colinérgico - Tiene un efecto antiinflamatorio - Inhibe la generación y formación de fibrillas de βA - Inhibe la hiperfosforilación de la proteína tau - Tiene gran capacidad para captar radicales libres - Inhibe la proteína precursora de βA - Activa la proteína cinasa C - Inhibe la enzima GSK-3
Estradiol, estrógeno y progesterona	<ul style="list-style-type: none"> - Inhiben la proteólisis de la APP - Evitan la formación de βA - Mejoran el funcionamiento y la elasticidad neuronal - Protegen las neuronas de la apoptosis celular - Evitan la acumulación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares

Pescado

Según estudios epidemiológicos recientes, el consumo de pescado reduce el riesgo de padecer la EA³⁹, en especial entre los pacientes que carecen de APOE- ϵ 4, debido a los ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) que contiene; cuando consumieron pescado más de una vez a la semana, se redujo el riesgo en un 60%, en comparación con sujetos que nunca ingerían pescado⁴⁰.

Frutas y verduras

Se ha comparado a personas que consumen regularmente frutas y verduras con otras que no las consumen, y se ha encontrado un beneficio y una disminución del riesgo de padecer la EA en los consumidores; esto puede deberse a que frutas y verduras son fuente de antioxidantes y compuestos bioactivos, y a su bajo contenido en grasas saturadas⁴¹.

Se ha demostrado una fuerte protección contra la EA en el consumo de verduras, en especial de de hoja verde, que contiene vitamina E. También el consumo de ciertas semillas relacionadas con la dieta mediterránea ha demostrado utilidad⁴².

Té verde

Estudios observacionales sugieren que el té verde disminuye el riesgo de sufrir problemas cognitivos. Los polifenoles del té verde inhiben los problemas cognitivos modulando el estrés oxidativo. Además, se ha demostrado que posee un potente antioxidante, la epigallocatequina-3-galato (EGCG), que reduce la generación de βA y las isoformas de tau en modelos animales. Por lo tanto, puede considerarse el consumo de té verde para la prevención de la EA⁴³.

Bebidas alcohólicas

Estudios epidemiológicos han sugerido el consumo moderado de bebidas alcohólicas reduce el riesgo de padecer la EA, pero un consumo alto está asociado a un aumento del riesgo. Diferentes bebidas dan distintos resultados: el vino tinto, por ejemplo, tiene abundante resveratrol y otros polifenoles que, por ser potentes antioxidantes, disminuyen la formación de la placa y protegen contra la neurotoxicidad inducida por βA ⁴⁴.

Fitoquímicos

Polifenoles de los alimentos

Los polifenoles, dentro de los cuales están el té verde y el blanco, son neuroprotectores contra la EA; se ha comprobado su acción anti- βA , principalmente en los polifenoles de la uva.

El potencial antioxidante de los polifenoles obtenido de la dieta (las antocianinas de los arándanos, las catequinas del té, la curcumina de la cúrcuma, el resveratrol de las uvas y los cacahuates) tiene efectos neuroprotectores que han sido demostrados en modelos preclínicos. La capacidad de los polifenoles de mejorar la transmisión sináptica al elevar la adenosín monofosfato cíclico (cAMP), al hacer blanco en varias vías de señalización y reducir la toxicidad de βA , nos sugiere su utilidad terapéutica contra las enfermedades relacionadas con la edad, como la EA y la demencia⁴⁵.

AC

Pertenciente a la familia de los fenólicos, el AC es un diterpeno con la fórmula $C_{20}H_{28}O_4$ que se encuentra en la *Salvia officinalis* y el *Rosmarinus officinalis*. Se conoce que es un antibiótico contra *Staphylococcus aureus* y se ha encontrado que tiene efectos anticancerígenos que evitan principalmente la proliferación de algunas células malignas.

El AC es un potente antioxidante con efecto neuroprotector, lo cual evita la apoptosis de las neuronas y su degradación. El tratamiento con AC suprime la producción de βA y, por lo tanto, aumenta la expresión del ARN mensajero (ARNm) de la enzima α -secretasa factor de necrosis tumoral (TACE), más conocido como ADAM17, y la α -secretasa (ADAM10), sin cambios en la β -secretasa (BACE1), y, por lo tanto, no la promueve, evitando la generación de βA . El AC fue probado en la Universidad de Teherán de Ciencias Médicas en un experimento con ratas transgénicas enfermas, que fueron divididas en dos grupos: con cirugía con AC y sin cirugía con AC, cada uno con su grupo control. El AC se disolvió en sulfóxido de dimetilo y se almacenó a -20 °C; posteriormente se inyectaron 10 mg/kg intraperitonealmente. Los resultados histológicos mostraron que el número de células piramidales de la región CA1 del hipocampo fue cuantitativamente mayor que en el grupo control, por lo que la muestra fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), y se confirmó que el AC disminuye la muerte de las neuronas en el hipocampo con la presencia de βA , siendo un potente neuroprotector^{27,46,47}.

Curcumina

Se extrae de la cúrcuma y es un colorante amarillo que tiene una gran afinidad por las fibrillas de βA , por lo que se adhiere en forma de enol. La curcumina inhibe la formación de βA y promueve la degradación de las fibrillas y los ovillos neurofibrilares. Además, la interacción directa con βA es captada por los macrófagos, afectando a la maduración de la APP y las enzimas para su procesamiento. La curcumina es un potente antioxidante que se puede suministrar por vía oral, pero, debido a su poca biodisponibilidad, es mala en soluciones acuosas; por ello, se ha modificado y formulado en altas concentraciones de ciclodextrina, para mejorarla y para que pueda estar disponible en soluciones acuosas.

Con el fin de observar la prevalencia de la placa amiloide, se experimentó con ratones, que fueron

inyectados en la cola con una solución de 0,1 ml de curcumina y ciclodextrina solubilizadas en 4 mM hasta los cuatro meses; se reanudaron las inyecciones a los 10 meses, con 6 mM, y durante las últimas seis semanas los animales fueron inyectados dos veces por semana con 24 mM. Los ratones que fueron inyectados dos veces por semana desarrollaron un 70% menos placas amiloideas que el grupo control²⁸⁻³⁰.

Catequina (EGCG)

Es un compuesto fenólico, proveniente del té verde, con una potente capacidad para captar los radicales libres, que es atribuida a la presencia de un grupo trihidroxi en el anillo B. La EGCG aumenta la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) protegiendo las neuronas, disminuyendo así el estrés oxidativo de éstas y un aglomerado de glutatión (GSH) debido al ARNm de la enzima γ -glutamylcisteína ligasa, por lo que se proporciona protección a la neurona de sustancias citotóxicas de β A. Por otro lado, es capaz de modular a las enzimas α -secretasa, β -secretasa y γ -secretasa implicadas en el procesamiento de la APP, ya que, a partir de ésta, se sintetiza β A. En particular, la catequina inhibe la fibrinogénesis de β A y previene la formación de sustancias tóxicas para las neuronas. Asimismo, el compuesto mejora la memoria espacial y principalmente previene el desarrollo de la EA.

En un experimento reciente realizado con dos grupos de ratones transgénicos enfermos, se aplicó catequina (20 mg/kg) a un grupo por inyección intraperitoneal y al otro, por vía oral en una solución con agua (50 mg/kg). Tras concluir el experimento a los seis meses, se encontró que ambos grupos habían reducido las placas seniles en más del 50%, pero la inyección intraperitoneal atenuó el β A del cerebro y mejoró la función cognitiva. Cabe mencionar que las concentraciones altas de antioxidante se asocian a apoptosis neuronal y degeneración del hipocampo. Esta evidencia sugiere que la catequina del té verde puede ser utilizada para prevenir el desarrollo de la EA^{48,49,30}.

Resveratrol

Es un polifenol que se encuentra en las uvas. El resveratrol modula diversos sistemas que protegen y propician funciones neuroprotectoras a las células neuronales. Hay estudios que muestran que el principal objetivo del resveratrol es el sistema nervioso central, ya que es capaz de atravesar la barrera hemoencefálica. A pesar de ello, su biodisponibilidad es

baja, ya que se metaboliza con rapidez. En un experimento con ratones a los que se les administró 0.5 μ l/min en el ventrículo izquierdo y después se inyectó β A durante siete días, se demostró al final que el resveratrol había reducido la neurodegeneración a través de la enzima deacetilasa SIRT1. Por lo tanto, el resveratrol activa la SIRT1 y es capaz de proteger ante el estrés oxidativo que los acúmulos de β A ejercen sobre las neuronas. Por lo tanto, promueve la eliminación de los acúmulos intracelulares de β A mediante la activación de la degradación neurotóxica proteosomal. La sobreexpresión de SIRT1 reduce la patogénesis de la EA, ya que evita la síntesis de β A a partir de la APP. Por último, el resveratrol interrumpe los hidrógenos β A y, al adherirse, evita la formación de fibrillas y desestabiliza las ya existentes. La mejor vía de administración de este fitoquímico es por medio de inyección, por su biodisponibilidad, ya que el resveratrol regula algunas enzimas, como la SOD y la cloranfenicol acetyltransferasa. Los estudios anteriores demuestran que el resveratrol modula la patogénesis de la EA^{29,30,50}.

Hormonas

Melatonina

La secreción de hormona melatonina disminuye en la EA, y se ha postulado que esto se debe a la desorganización circadiana, la disminución de la eficiencia en el sueño y el empeoramiento de las funciones cognitivas de estos pacientes. La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal en el cerebro humano, sintetizada a partir de la serotonina; la secreción aumenta por la noche, con la ausencia de luz. La melatonina tiene un papel importante protegiendo el sistema colinérgico y como antiinflamatorio; además, protege eficazmente a las neuronas de la toxicidad de β A. Los estudios más recientes de esta hormona muestran que actúa mejorando los niveles de sueño y principalmente retrasa el deterioro cognitivo en pacientes que ya padecen Alzheimer e inhibe la generación y formación de fibrillas de β A. Se ha demostrado su eficacia para inhibir la hiperfosforilación de la proteína tau y su gran capacidad para captar radicales libres y evitar la oxidación, que es otro factor que, según se ha encontrado, influye en la hiperfosforilación de la proteína tau. También se ha encontrado que la melatonina inhibe los niveles normales de la proteína precursora de β A, aunque los resultados muestran que previene la formación de las placas seniles, pero no el deterioro de las que ya están presentes. Además, activa la proteína

quinasa C, la cual interviene en la primera escisión de la APP y, al inhibir la enzima GSK-3, se evita la hiperfosforilación de la proteína tau.

Esta hormona es una buena opción preventiva; en experimentos recientes con ratones transgénicos con EA de edad avanzada se demostró que previene la creación de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Desafortunadamente, no es un tratamiento porque no puede suprimir los acúmulos que ya están originados^{31,32,51}.

Hormonas sexuales

Las hormonas sexuales, como el estradiol, el estrógeno y la progesterona, tienen efectos positivos en la salud cognitiva. La menopausia conlleva niveles bajos de hormonas sexuales, lo cual responde a por qué las mujeres posmenopáusicas tienden a padecer más rápidamente los síntomas de la EA. En general, existe una correlación entre la reducción de los niveles hormonales y el aumento del riesgo de padecer la EA.

Estradiol

El estradiol puede inhibir la proteólisis de la APP al activar la cinasa reguladora de afinidad a microtubulos (MARK)/cinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs) y así intervenir en la β y γ -secretasa reduciendo los niveles de sustrato y evitando de esta manera la formación de β A. Por otra parte, las hormonas sexuales mejoran el funcionamiento neuronal y la elasticidad, y protegen las neuronas de la apoptosis celular inducida por sustancias tóxicas. El estrógeno y la testosterona son necesarios para evitar la acumulación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, pero con el paso del tiempo estas hormonas reducen sus niveles; por lo tanto, en adultos mayores aumenta el riesgo de contraer esta enfermedad en forma paulatina conforme avanza la edad. Esto fue comprobado en un experimento con 1,357 hombres y 1,889 mujeres de edades por encima de los 73 años a los que se les dio un tratamiento hormonal; se observó que se reducía la incidencia de padecer la enfermedad. Así pues, dar un tratamiento hormonal 10 años antes de los 65 años puede ser de vital importancia para que no se formen las placas seniles y los ovillos³¹.

Testosterona

La testosterona es una hormona masculina esteroidea producida en los testículos por las células de Leydig y reguladas por las hormonas gonadotropinas

(hormona luteinizante [LH] y la hormona estimulante del foliculo [FSH]). En un estudio reciente realizado en 94 hombres mayores de 80 años se observó que la testosterona se encontraba en un menor grado en los hombres que padecían EA que en el grupo control; se demostró, pues, que existe una correlación positiva entre los niveles de testosterona y la cognición. Ello confirma que la persona que padece hipogonadismo es más propensa a desarrollar EA, debido a que los niveles de testosterona disminuyen y, por ende, los de hormona luteinizante aumentan, y esto provoca un aumento de β A^{33,41-48,52-57}.

Conclusiones

A partir de los nuevos descubrimientos sobre la EA, se puede concluir que el estrés oxidativo es el factor desencadenante de la enfermedad. Por ello, los nutrientes con gran contenido fenólico son potentes antioxidantes y de vital importancia, debido a que podrían prevenir la progresión de esta enfermedad cronicodegenerativa. En la actualidad, la esperanza de vida cada vez es mayor debido a los avances en medicina y biotecnología, y por ello esta neuropatología representa un reto, por el gran número de pacientes geriátricos que enfrentaremos en el futuro próximo. La EA es una enfermedad incurable; el paciente progresa de un déficit cognitivo a una demencia hasta requerir estar sedado con atención médica y de soporte permanente. Los fitoquímicos antioxidantes y las hormonas, gracias a su gran capacidad antiinflamatoria, previenen el estrés oxidativo del paciente. Es de vital importancia mejorar los hábitos alimenticios para evitar la enfermedad, ya que los epidemiólogos afirman que la EA será la pandemia del siglo XXI, pues es la causa de muerte número 6 a nivel mundial.

Bibliografía

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Demnt*. 2013;9(1):63-75.e2.
2. Corbett A, Williams G, Ballard C. Drug repositioning: an opportunity to develop novel treatments for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(10):1304-21.
3. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83.
4. Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(5):40.
5. Reitz C, Jun G, Naj A, et al. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E ϵ 4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *JAMA*. 2013;309(14):1483-92.
6. Gandy S, DeKosky S. Toward the treatment and prevention of Alzheimer's disease: rational strategies and recent progress. *Annu Rev Med*. 2013;64:367-83.
7. Chin AL, Negash S, Hamilton R. Diversity and disparity in dementia: the impact of ethnoracial differences in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(3):187-95.

8. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83.
9. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci*. 2011;32(2):275-9.
10. Singhal AK, Naithani V, Om Prakash Bangar. Medicinal plants with a potential to treat Alzheimer and associated symptoms. *IJNPND*. 2012;2:84-91.
11. Iqbal K, Flory M, Soininen H. Clinical symptoms and symptom signatures of Alzheimer's disease subgroups. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(3):475-81.
12. Blacker D, Haines JL, Rodes L, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*. 1997; 48(1):139-47.
13. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.
14. Schedin-Weiss S, Winblad B, Tjernberg LO. The role of protein glycosylation in Alzheimer disease. *FEBS J*. 2014;281(1):46-62.
15. Medina M, Avila J. New insights into the role of glycogen synthase kinase-3 in Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(1): 69-77.
16. Goutagny R, Krantic S. Hippocampal Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: Toward the Identification of Early Biomarkers? *Aging Dis*. 2013;4(3):134-40.
17. Brayda-Bruno L, Mons N, Yee BK, et al. Partial loss in septo-hippocampal cholinergic neurons alters memory-dependent measures of brain connectivity without overt memory deficits. *Neurobiol Dis*. 2013;54: 372-81.
18. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage (Amst)*. 2013;3:155-62.
19. Becker JA, Hedden T, Carmasin J, et al. Amyloid- β associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Ann Neurol*. 2011;69(6):1032-42.
20. Zhang X, Li H, Mao Y, et al. An over expression APP model for anti-Alzheimer disease drug screening created by zinc finger nuclease technology. *PLoS One*. 2013;8(11):e75493.
21. Tyagi E, Fiorelli T, Norden M, Padmanabhan J. Alpha 1-Antichymotrypsin, an Inflammatory Protein Overexpressed in the Brains of Patients with Alzheimer's Disease, Induces Tau Hyperphosphorylation through c-Jun N-Terminal Kinase Activation. *Int J Alzheimers Dis*. 2013;2013:606083.
22. Kaye R, Lasagna-Reeves CA. Molecular mechanisms of amyloid oligomers toxicity. *J Alzheimers Dis*. 2013;33 Suppl 1:S67-78.
23. Parajuli B, Sonobe Y, Horiuchi H, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. Oligomeric amyloid β induces IL-1 β processing via production of ROS: implication in Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*. 2013;4:e975.
24. Schrag M, Mueller C, Zabel M, et al. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurobiol Dis*. 2013;59:100-10.
25. Guerra-Araiza C, Álvarez-Mejía AL, Sánchez-Torres S, et al. Effect of natural exogenous antioxidants on aging and on neurodegenerative diseases. *Free Radic Res*. 2013;47(6-7):451-62.
26. Cimini A, Gentile R, D'Angelo B, et al. Cocoa powder triggers neuroprotective and preventive effects in a human Alzheimer's disease model by modulating BDNF signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2013;114(10): 2209-20.
27. Hou CW, Lin YT, Chen YL, et al. Neuroprotective effects of carnosic acid on neuronal cells under ischemic and hypoxic stress. *Nutr Neurosci*. 2012. [Epub ahead of print]
28. Quitschke WW, Steinhilff N, Rooney J. The effect of cyclodextrin-solubilized curcuminoids on amyloid plaques in Alzheimer transgenic mice: brain uptake and metabolism after intravenous and subcutaneous injection. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(2):16.
29. Villaflores OB, Chen YJ, Chen CP, Yeh JM, Wu TY. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51(4):515-25.
30. Davinelli S, Sapere N, Zella D, Bracale R, Intriери M, Scapagnini G. Pleiotropic protective effects of phytochemicals in Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:1-11.
31. Lin L, Huang QX, Yang SS, Chu J, Wang JZ, Tian Q. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14575-93.
32. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(3):280-91.
33. Bernal-Mondragón C, Rivas-Ararcibia S, Kendrick KM, Guevara-Guzmán R. Estradiol prevents olfactory dysfunction induced by A-beta 25--35 injection in hippocampus. *BMC Neurosci*. 2013;14:104.
34. Balsamo S, Willardson JM, Frederico Sde S, et al. Effectiveness of exercise on cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Gen Med*. 2013;6:387-91.
35. Ashare RL, Karlawish JH, Wileyto EP, Pinto A, Lerman C. APOE ϵ 4, an Alzheimer's disease susceptibility allele, and smoking cessation. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(6):538-43.
36. Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-12.
37. Dhungana H, Rolova T, Savchenko E, et al. Western-type diet modulates inflammatory responses and impairs functional outcome following permanent middle cerebral artery occlusion in aged mice expressing the human apolipoprotein E4 allele. *J Neuroinflammation*. 2013;10:102.
38. Dodge HH, Buracchio TJ, Fisher GG, et al. Trends in the prevalence of dementia in Japan. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:956354.
39. Pallauf K, Giller K, Huebbe P, Rimbach G. Nutrition and healthy ageing: calorie restriction or polyphenol-rich «Mediterranean» diet? *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:707421.
40. Shinto L, Quinn J, Montine T, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):111-20.
41. Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:524820.
42. Hjorth E, Zhu M, Toro VC, et al. Omega-3 fatty acids enhance phagocytosis of Alzheimer's disease-related amyloid- β 42 by human microglia and decrease inflammatory markers. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(4):697-713.
43. Lim HJ, Shim SB, Jee SW, et al. Green tea catechin leads to global improvement among Alzheimer's disease-related phenotypes in NSE/hAPP-C105 Tg mice. *J Nutr Biochem*. 2013;24(7):1302-13.
44. Pasinetti GM. Novel role of red wine-derived polyphenols in the prevention of Alzheimer's disease dementia and brain pathology: experimental approaches and clinical implications. *Planta Med*. 2012;78(15):1614-9.
45. Bhullar KS, Rupasinghe HP. Polyphenols: multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:894718.
46. Azad N, Rasoolijazi H, Taghi-Joghataie M, Soleimani S. Neuroprotective Effects of Carnosic Acid in an Experimental Model of Alzheimer's Disease in Rats. *Cell J*. 2011;13(1):39-44.
47. Meng P, Yoshida H, Matsumiya T, et al. Carnosic acid suppresses the production of amyloid- β 1-42 by inducing the metalloprotease gene TACE/ADAM17 in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurosci Res*. 2013;75(2):94-102.
48. Hyung SJ, DeToma AS, Brender JR, et al. Insights into anti-amyloidogenic properties of the green tea extract (-)-epigallocatechin-3-gallate toward metal-associated amyloid- β species. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(10):3743-8.
49. Lee YJ, Choi DY, Yun YP, Han SB, Oh KW, Hong JT. Epigallocatechin-3-gallate prevents systemic inflammation-induced memory deficiency and amyloidogenesis via its anti-neuroinflammatory properties. *J Nutr Biochem*. 2013;24(1):298-310.
50. Huang TC, Lu KT, Wo YY, Wu YJ, Yang YL. Resveratrol protects rats from A β -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation. *PLoS One*. 2011;6(12):1-9.
51. Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;39(1):6-21.
52. Čižas P, Jekabsonė A, Borutaitė V, Morkūnienė R. Prevention of amyloid-beta oligomer-induced neuronal death by EGTA, estradiol, and endocytosis inhibitor. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(2):107-12.
53. Barron A, Pike C. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Front Biosci*. 2012;4:976-97.
54. Grimm A, Lim YA, Mensah-Nyagan AG, Götz J, Eckert A. Alzheimer's disease, oestrogen and mitochondria: an ambiguous relationship. *Mol Neurobiol*. 2012;46(1):151-60.
55. Seyedreza P, Alireza MN, Seyedbrahim H. Role of testosterone in memory impairment of Alzheimer disease induced by Streptozotocin in male rats. *Daru*. 2012;20(1):98.
56. Butchart J, Birch B, Bassily R, Wolfe L, Holmes C. Male sex hormones and systemic inflammation in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(2):153-6.
57. Rosario ER, Carroll JC, Pike CJ. Evaluation of the effects of testosterone and lutealizing hormone on regulation of β -amyloid in male 3xTg-AD mice. *Brain Res*. 2012;1466:137-45.