



Revisión narrativa de la literatura

Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer encontrados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación entre ambas patologías

Miguel Alejandro Walwyn-Hernández¹, Luis Ignacio Cepeda-Morales^{1*}, Oscar Mateos-Platas¹, Eduardo Cantú-Flores¹

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, México

* Autor correspondiente: luis.ignacio.cm@hotmail.com

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, biomarcadores, correlación, fisiopatología

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 es un problema serio de salud pública que afecta a alrededor de 462 millones de personas. Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y el tipo de demencia más común. La evidencia sugiere que ambas patologías comparten ciertos mecanismos que pueden verse reflejados en biomarcadores de pacientes con ambas comorbilidades. **Objetivos:** Establecer una semejanza entre los principales biomarcadores encontrados en la enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores encontrados en la diabetes mellitus tipo 2 que pudiera indicar una correlación entre ambas enfermedades. **Resultados:** Los biomarcadores estándar utilizados para el diagnóstico de Alzheimer son A β 42, T τ y Pt. Los niveles de proteína S100B sérica son influenciados por factores metabólicos implicados en la diabetes y se ven alterados en pacientes diabéticos que presentan Alzheimer. Se encontró que pacientes con dislipidemias que presentaban Alzheimer tenían depósitos significativamente aumentados de ERC- τ en comparación con pacientes exclusivamente con Alzheimer. De igual forma, se ha evidenciado que los factores IL-6 y TNF- α normalmente asociados a procesos inflamatorios, característicos de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2, participan en procesos inflamatorios y neurodegenerativos del sistema nervioso central. Finalmente, la A2M y la APOE elevan el riesgo tanto de Alzheimer como de diabetes. **Conclusiones:** Los marcadores séricos que presentan una posible correlación entre ambas enfermedades son ERC- τ , IL-6, TNF- α , A2M y APOE.

Objetivos

Objetivo general: establecer una semejanza entre los principales biomarcadores encontrados en la enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores encontrados en la diabetes mellitus tipo 2 que pudiera indicar una correlación entre ambas enfermedades.

Objetivos específicos:

- Definir a la enfermedad de Alzheimer y a la diabetes mellitus tipo 2, sus principales síndromas y su fisiopatología.
- Definir los biomarcadores típicos encontrados en la enfermedad de Alzheimer.
- Definir los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer que pueden ser encontrados alterados en pacientes diabéticos.
- Analizar los biomarcadores encontrados en busca de similitudes entre ambas patologías.

Cita: Walwyn-Hernández, et al. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer encontrados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación entre ambas patologías. *AEBMedicine*, 1(2), 1-7.

Recibido: 25/06/2023

Revisado: 26/06/2023

Aceptado: 18/07/2023

Publicado: 22/11/2023



Copyright: © 2023 por AEBMedicine. Aplican los términos y condiciones de la licencia "Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND)" (<https://creativecommons.org/licenses/>).

Nivel de evidencia: revisión narrativa de la literatura.

DOI: 10.59706/aebmedicine.v1i2.7879

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema serio de salud pública cuya incidencia tiende a aumentar con los años, sobre todo en pacientes entre 10 a 19 años, de acuerdo con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades [CDC] (2022). De acuerdo con datos provenientes del estudio Global Burden of Disease de 2017, aproximadamente 462 millones de personas padecían de diabetes mellitus tipo 2, representando un 6.28% de la población mundial. Asimismo, se estima que para el 2030 la prevalencia incrementará a 7.079% y para el 2040 a 7.862% (Khan et al., 2019). Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con una etiología multifactorial compleja. Es el tipo de demencia más común y también tiene una prevalencia que seguirá aumentando durante las próximas décadas (Garre Olmo, 2018).

A pesar de que convencionalmente se pensaba que la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer actuaban de forma independiente, distintos estudios han indicado que estas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos, haciendo a la diabetes un cofactor, o incluso un predictor, para la progresión del Alzheimer (Jayaraj et al., 2020). Es importante reconocer si esta correlación está presente, para motivar así a las personas a que lleven una vida saludable y activa y se reduzca la incidencia de diabetes en los próximos años.

El presente estudio busca revisar los biomarcadores del Alzheimer presentes en pacientes con diabetes, iniciando desde los estándares ya establecidos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer hasta potenciales biomarcadores en investigación.

Diabetes mellitus tipo 2

Definición

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico crónico caracterizado por una hiperglucemia, o glucosa en sangre alta, persistente. Esta hiperglucemia crónica, en combinación con otros factores, puede generar enfermedades cardiovasculares que atentan contra la vida de los pacientes (Goyal & Jialal, 2023).

Los síntomas principales incluyen poliuria (incremento en la frecuencia de la micción), polidipsia (incremento de la sed), polifagia (incremento del hambre), fatiga e infecciones recurrentes (Goyal & Jialal, 2023).

Patofisiología

Normalmente, los niveles altos de azúcar en la sangre producen una secreción aumentada de insulina desde las células β del páncreas. La insulina aumenta la absorción de glucosa de las células para su almacenaje (Kasper et al., 2015). El sedentarismo, la edad avanzada, el sobrepeso y la obesidad aumentan los niveles de glucosa en sangre, y por ende la insulina. Las cantidades altas de insulina persistentes generan una resistencia a esta hormona, por lo que ya no es tan efectiva. Como compensación, las células β secretan aún más insulina, logrando disminuir los niveles de glucosa circulante. Eventualmente las células se agotan y empiezan a funcionar de manera incorrecta, muriendo en el proceso y provocando la deficiencia de insulina y la hiperglucemia características de la diabetes mellitus tipo 2 (Brunton, 2016; Kahn et al., 2014).

Enfermedad de Alzheimer

Definición

La EA es una enfermedad neurodegenerativa crónica y la causa más común de demencia (Grossman et al., 2006). Se presenta a partir de los 60 años, y afecta más a mujeres que a hombres. La prevalencia de la EA es de aproximadamente 35 millones de personas (World Health Organization, 2022).

Los síntomas principales incluyen pérdida de memoria, desorientación, apatía y cambios en la personalidad (Alzheimer's Association, 2020).

Patofisiología

En las neuronas existe una proteína llamada proteína precursora de amiloide [APP] cuya función es ayudar a la protección y el balance metabólico del cerebro. Normalmente, cuando se agota la vida útil de APP, esta es destruida por un grupo de enzimas, incluida la enzima secretasa- γ . Sin embargo, el corte de la secretasa no es perfecto, y a veces resulta en la producción de proteínas insolubles que se acumulan, llamadas amiloides- β [A β] (Molinuevo et al., 2018). La acumulación de estas proteínas genera la muerte neuronal y la demencia características de la EA.

Para que las células tengan estabilidad, existen unas estructuras llamadas microtúbulos dentro de ellas. En las neuronas, la proteína τ es una proteína asociada a los microtúbulos que ayuda a generar estabilidad; se hipotetiza que, debido a la acumulación de A β , la proteína τ se hiperfosforila, agregándose en placas y reduciendo la estabilidad de los microtúbulos, generando degeneración neuronal debido a la incapacidad de la neurona para transportar sustancias a lo largo del axón (Zheng et al., 2002).

Biomarcadores típicos de la enfermedad de Alzheimer

Existen tres biomarcadores estándar de la EA que son tomados para el diagnóstico diferencial de la enfermedad, encontrados en el líquido cefalorraquídeo [LCR]: amiloide β 42 [A β 42], τ total [T τ] y τ fosforilado en treonina 181 [P τ] (Molinuevo et al., 2018).

A β 42 ha demostrado ser el biomarcador que refleja cambios fisiopatológicos de la EA de manera más temprana, especialmente al tomar en cuenta la razón A β 42/A β 40. Los niveles de A β 42 bajos, de hecho, son un criterio de inclusión en la mayoría de las pruebas clínicas de administración de medicamentos en etapas tempranas y preclínicas de la EA (Bjerke & Engelborghs, 2018). En adición a lo establecido previamente, la creciente evidencia refleja que la razón A β 42/A β 40 es mejor método diagnóstico que la medición de A β 42 por sí mismo, teniendo mayor sensibilidad y especificidad (Hansson et al., 2019). Esto es reforzado por una revisión sistemática que determinó a la razón A β 42/A β 40 como el primer biomarcador alterado en etapas preclínicas de la enfermedad (Milà-Alomà et al., 2020).

Por otro lado, se ha visto que la T τ y la P τ incrementan sus niveles en el LCR tras el decremento de la razón A β 42/A β 40 en pacientes con alteraciones A β positivas (Milà-Alomà et al., 2020). La evidencia nos apunta a que los biomarcadores τ ayudan a un diagnóstico más preciso de la EA en estados prodromales y de demencia de la enfermedad (Lashley et al., 2018). No obstante, una revisión sistemática realizada por Ritchie et al. (2017) estimó que T τ tiene una sensibilidad y especificidad del 75 y 72% respectivamente, mientras que P τ demostró 81 y 47.5% respectivamente, reportándose que se necesitan más estudios para determinar la efectividad diagnóstica de estos biomarcadores.

Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Proteína S100B

S100B es una proteína que se acopla a receptores llamados RAGE y TLR-4 [toll-like receptor-4], los cuales activan múltiples mecanismos de señalización y regulan factores de transcripción que resultan en la supervivencia y proliferación celular. No obstante, esta proteína se puede ver implicada en mecanismos de excitotoxicidad [la alteración en el estado de excitación de las células], inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, que facilitan la neurodegeneración. Esta proteína puede ser usada como parámetro para el diagnóstico de patologías neurológicas, indicando el decremento o aumento de la proteína el riesgo de atrofia neuronal o de neurotoxicidad, respectivamente (Langeh & Singh, 2020).

De acuerdo con el estudio publicado por Fuller et al. (2018), diversos factores metabólicos como la insulina elevada, la amilina, la resistencia a la insulina, la obesidad y el índice de masa corporal alto, influyen en los niveles de la proteína S100B. Cabe mencionar que la DM2 presenta alteraciones en varios o incluso todos estos mecanismos metabólicos. No obstante, en este estudio, la ligera diferencia de concentraciones séricas de S100B entre pacientes con EA y pacientes sin problemas cognitivos no fue significativa.

En un estudio realizado por Yu et al. (2020), se evidenció que los sujetos con DM2 mostraban un nivel sérico de S100B más bajo que el grupo control. Incluso, aquellos diabéticos que presentaban niveles significativamente más bajos eran los mismos que padecían deterioro cognitivo [DG] moderado a severo, en comparación a aquellos que presentaban DG leve; así, se correlaciona la DM2 con el DG. Konukoglu et al. (2016) declaran que, de acuerdo con su estudio, S100B sérico es un biomarcador independiente del desarrollo de EA y no reportó diferencias significativas entre el grupo con DM2 y el grupo control respecto a las medidas de este biomarcador. Otro artículo de revisión propone a S100B como biomarcador candidato para el diagnóstico de EA en pacientes diabéticos al indicar que aumentan las concentraciones de esta proteína en LCR y relacionando este fenómeno con procesos neurodegenerativos (Kubis-Kubiak et al., 2020).

Debido a la escasa información disponible y a los resultados contradictorios, se requieren de más estudios para tomar una decisión final en cuanto a la efectividad diagnóstica de este marcador.

ERC- τ , IL-6 y TNF- α

La dislipidemia es un rasgo comúnmente observado en los pacientes con DM2, y se caracteriza por un aumento en los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad [LDL], y una disminución en el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [c-HDL]. Estos biomarcadores pueden ser observados en sangre como parte del control regular del paciente con DM2. Los pacientes con DM2, asimismo, suelen presentar obesidad central, con depósitos grasos a nivel abdominal y visceral (Cuevas M. & Alonso K, 2016).

En un estudio realizado por Vemuri et al. (2017), se halló que los pacientes con EA y dislipidemia mostraban un aumento en la deposición de ERC- τ , comparados con los pacientes con EA sin otras condiciones. A su vez, se estableció una correlación entre el aumento de la deposición de ERC- τ y una mayor neurodegeneración en los pacientes con EA, misma que estaba asociada a un peor pronóstico.

Este último punto es de particular importancia, puesto que es bien sabido que la obesidad es responsable de inducir un estado inflamatorio constante por medio de la liberación de adipocinas, tales como la interleucina 6 [IL-6] y el factor de necrosis tumoral α [TNF- α]. Se ha descrito a la vía de señalización TLR-4 como uno de los mediadores principales de la inflamación en la obesidad, misma que es activada por el exceso de ácidos grasos saturados (Roger & Calder, 2018).

La inflamación en el sistema nervioso central [SNC] ha sido previamente asociada con la neurodegeneración, mediante mecanismos que aún no han sido completamente dilucidados. En un artículo de revisión por Chitnis & Weiner (2017), los autores proponen que los siguientes mecanismos, mediados por la inflamación, son responsables de fomentar la neurodegeneración característica de la EA y otros desórdenes:

1. Apoptosis;
2. Necroptosis (apoptosis no mediada por caspasas);
3. Autofagia neuronal;
4. Desmielinización;
5. Astrogliopatía (disfunción de los astrocitos).

Se ha demostrado que las dos adipocinas antes mencionadas, IL-6 y TNF- α , tienen un efecto dañino en las células del sistema nervioso. La sobreexpresión de IL-6 en el sistema nervioso central conduce a la vacuolización de las dendritas neuronales, en tanto que la producción local de TNF- α en el SNC ha sido asociada a la apoptosis de los oligodendrocitos (que son responsables de la mielinización) y, consecuentemente, a la desmielinización (Chitnis & Weiner, 2017).

En cuanto a la astrogliopatía, Kovacs et al. (2017) hallaron que la acumulación de τ en los astrocitos conducía a su disfunción, lo cual nos lleva de vuelta a la correlación antes establecida entre la deposición de τ y el grado de severidad de la EA. De igual manera, la inflamación podría agravar la neurodegeneración, al exacerbar los daños en los astrocitos que previamente habían sido afectados por la acumulación de τ .

Como resumen, la dislipidemia, encontrada comúnmente en la DM2, afecta los niveles de ciertos biomarcadores en el cerebro, al mismo tiempo que produce inflamación y hormonas inflamatorias. La inflamación y sus productos, así como los niveles alterados de los biomarcadores, podrían llevar a la neurodegeneración, estableciendo así una correlación entre la DM2 y la EA.

α -2-macroglobulina y apolipoproteínas

Diniz Pereira et al. (2021) encontraron que α -2-macroglobulina [A2M], un abundante componente sérico que inhibe una gran variedad de proteasas y citocinas proinflamatorias, presentaba niveles incrementados en ambos grupos de control [uno con DM2 y otro con EA] en todos los estudios revisados. Si bien se describe una correlación entre los niveles salivares de A2M y séricos de hemoglobina glicosilada, triglicéridos y azúcar en pacientes con DM2 (Chung et al., 2016), Seddighi et al. (2018) muestran que los niveles de A2M también están correlacionados con las concentraciones de $T\tau$ y $P\tau$. De acuerdo con esta última investigación, mayores cantidades de A2M en la circulación de individuos sin deterioro cognitivo se asocian con un mayor riesgo de presentar EA progresiva. Según la hipótesis, A2M podría estar involucrado en la fisiopatología de la EA preclínica, dada su capacidad para facilitar la inclusión de $A\beta$.

Por otra parte, dado que la apolipoproteína E [APOE] es el factor de riesgo genético más fuerte relacionado con la EA, resulta importante mencionar que Chen et al. (2019), sintetizando información recabada a partir de 6872 pacientes con DM2 contra 8250 controles, mostraron que la isoforma E4 de APOE está asociada con un mayor riesgo de presentar DM2. Si bien aún no está claro cómo la APOE y sus alelos están implicados en el desarrollo de la enfermedad, se enfatiza que la proteína es un elemento relevante en la conexión entre la EA y la DM2, pero se requieren más estudios para dilucidar su papel.

Conclusiones

Aunque al principio se consideraba a la EA y a la DM2 como enfermedades completamente diferentes, se ha demostrado con diversos estudios que comparten una fisiopatología similar, al punto de llamar a la EA la “diabetes mellitus tipo 3”. Analizando los biomarcadores encontrados en ambas enfermedades, podemos concluir que, efectivamente, los pacientes diabéticos y los pacientes con EA comparten ciertas características cerebrales que nos indican una patogénesis en común. De los biomarcadores encontrados, los menos significativos son la proteína S100B, cuya validez diagnóstica tiene opiniones contradictorias, y los lípidos LDL y HDL, que, si bien están presentes en la dislipidemia de la EA y la DM2, no muestran validez diagnóstica o predictora entre ambas patologías. Por otra parte, los biomarcadores que se presentan como potenciales contactos entre las patologías son el ERC- τ , las adipocinas IL-6 y TNF- α , la A2M y la APOE. ERC- τ está aumentado en la dislipidemia presente en DM2 y refleja una mayor neurodegeneración en pacientes con EA y dislipidemia; las adipocinas son producidas durante eventos inflamatorios típicos de la DM2 y están relacionadas con la inflamación cerebral, el DG y la neurodegeneración, particularmente la muerte de oligodendrocitos [desmielinización] y astrocitos; A2M está elevada en pacientes tanto con EA y DM2 y se relaciona con los niveles de τ ; y APOE eleva el riesgo de presentar tanto DM2 como EA, conectando ambas enfermedades.

Referencias

- Alzheimer's Association. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 16(3), 391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- Bjerke, M., & Engelborghs, S. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1199–1209. <https://doi.org/10.3233/JAD-170680>
- Brunton, S. (2016). Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *The Journal of family practice*, 65(4 Suppl).
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Incidence of Newly Diagnosed Diabetes*. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html#>
- Chen, D. W., Shi, J. K., Li, Y., Yang, Y., & Ren, S. P. (2019). Association between ApoE Polymorphism and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 59 Studies. *Biomedical and Environmental Sciences*, 32(11), 823–838. <https://doi.org/10.3967/bes2019.104>
- Chitnis, T., & Weiner, H. L. (2017). CNS inflammation and neurodegeneration. *Journal of Clinical Investigation*, 127(10), 3577–3587. <https://doi.org/10.1172/JCI90609>
- Chung, T., Hsu, K., Chen, J., Liu, J., Chang, H., Li, P., Huang, C., Shieh, Y., & Lee, C. (2016). Association of salivary alpha 2-macroglobulin levels and clinical characteristics in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(2), 190–196. <https://doi.org/10.1111/jdi.12382>
- Cuevas M., A., & Alonso K, R. (2016). Dislipidemia diabética. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.004>
- Diniz Pereira, J., Gomes Fraga, V., Morais Santos, A. L., Carvalho, M. das G., Caramelli, P., & Braga Gomes, K. (2021). Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *Journal of Neurochemistry*, 156(6), 753–776. <https://doi.org/10.1111/jnc.15166>
- Fuller, K. N. Z., Miranda, E. R., Thyfault, J. P., Morris, J. K., & Haus, J. M. (2018). Metabolic Derangements Contribute to Reduced sRAGE Isoforms in Subjects with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/2061376>
- Garre Olmo, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Revista de Neurología*, 66(11), 377. <https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>
- Goyal, R., & Jialal, I. (2023). *Type 2 Diabetes*.
- Grossman, H., Bergmann, C., & Parker, S. (2006). Dementia: a brief review. *The Mount Sinai journal of medicine*, 73(7), 985–992.
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>
- Jayaraj, R. L., Azimullah, S., & Beiram, R. (2020). Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(2), 736–750. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.12.028>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068–1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Lameson, J., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education.
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2019). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Konukoglu, D., Firtina, S., Erkol, G., & Bolayirli, I. M. (2016). Comparing Oxidative Stress Markers and S100B, A β -40 Proteins as Independent Neurological Markers in Distinguishing the Relation of Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 07(05). <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000146>
- Kovacs, G. G., Robinson, J. L., Xie, S. X., Lee, E. B., Grossman, M., Wolk, D. A., Irwin, D. J., Weintraub, D., Kim, C. F., Schuck, T., Yousef, A., Wagner, S. T., Suh, E., Van Deerlin, V. M., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2017). Evaluating the Patterns of Aging-Related Tau Astroglial Pathology Unravels Novel Insights Into Brain Aging and Neurodegenerative Diseases. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 76(4), 270–288. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx007>
- Kubis-Kubiak, A., Dyba, A., & Piwowar, A. (2020). The Interplay between Diabetes and Alzheimer's Disease—In the Hunt for Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2744. <https://doi.org/10.3390/ijms21082744>

- Langeh, U., & Singh, S. (2020). Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Current Neuropharmacology*, 19(2), 265–277. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427>
- Lashley, T., Schott, J. M., Weston, P., Murray, C. E., Wellington, H., Keshavan, A., Foti, S. C., Foiani, M., Toombs, J., Rohrer, J. D., Heslegrave, A., & Zetterberg, H. (2018). Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Disease Models & Mechanisms*, 11(5). <https://doi.org/10.1242/dmm.031781>
- Milà-Alomà, M., Salvadó, G., Gispert, J. D., Vilor-Tejedor, N., Grau-Rivera, O., Sala-Vila, A., Sánchez-Benavides, G., Arenaza-Urquijo, E. M., Crous-Bou, M., González-de-Echávarri, J. M., Minguillon, C., Fauria, K., Simon, M., Kollmorgen, G., Zetterberg, H., Blennow, K., Suárez-Calvet, M., & Molinuevo, J. L. (2020). Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum. *Alzheimer's & Dementia*, 16(10), 1358–1371. <https://doi.org/10.1002/alz.12131>
- Molinuevo, J. L., Ayton, S., Batrla, R., Bednar, M. M., Bittner, T., Cummings, J., Fagan, A. M., Hampel, H., Mielke, M. M., Mikulskis, A., O'Bryant, S., Scheltens, P., Sevigny, J., Shaw, L. M., Soares, H. D., Tong, G., Trojanowski, J. Q., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2018). Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathologica*, 136(6), 821–853. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1932-x>
- Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, A. H., Ukoumunne, O., Ladds, E. C., & Martin, S. (2017). CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010803.pub2>
- Rogero, M., & Calder, P. (2018). Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*, 10(4), 432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
- Seddighi, S., Varma, V., & Thambisetty, M. (2018). α 2-macroglobulin in Alzheimer's disease: new roles for an old chaperone. *Biomarkers in Medicine*, 12(4), 311–314. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0027>
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Lowe, V. J., Graff-Radford, J., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2017). Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample. *Annals of Neurology*, 82(5), 706–718. <https://doi.org/10.1002/ana.25071>
- World Health Organization. (2022). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Yu, H., Li, H., Liu, X., Du, X., & Deng, B. (2020). Levels of serum S100B are associated with cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Aging*, 12(5), 4193–4203. <https://doi.org/10.18632/aging.102873>
- Zheng, W.-H., Bastianetto, S., Mennicken, F., Ma, W., & Kar, S. (2002). Amyloid β peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience*, 115(1), 201–211. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00404-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00404-9)