

Niveles de aluminio sérico en un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer

Serum levels of aluminum in a group of patients with Alzheimer's disease

Níveis séricos de alumínio em um grupo de pacientes com doença de Alzheimer

► Fernanda Gutiérrez¹, Víctor Arcila², Karmaria Quintero², Ruth Álvarez³, Marvin Querales²

¹ Magíster en Toxicología Analítica.

² Licenciado en Bioanálisis.

³ Licenciada en Química.

* Unidad de Toxicología Molecular, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa frecuente en la población senil. Clínicamente se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y otras habilidades cognitivas. Se han propuesto diversas causas como desencadenantes de la EA, entre las cuales se encuentran factores ambientales como malnutrición, lesiones a nivel craneal y exposición al aluminio (Al), debido a que este metal es una sustancia neurotóxica. El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de aluminio sérico en pacientes con enfermedad de Alzheimer, internados en un geriátrico en el municipio Veroes, Estado Yaracuy, durante el período mayo-junio de 2013. La muestra estuvo conformada por 22 pacientes con EA, y el grupo control estuvo representado por 12 pacientes sin EA. Las concentraciones de aluminio sérico fueron determinadas por Espectrofotometría de Absorción Atómica Electrotérmica (ETAAS) con horno de grafito. Se obtuvieron valores de la mediana de aluminio sérico de 2,15 mg/L, con un máximo de elevación de 3,0 mg/L para el grupo con EA, mientras que el control fue de 1,60 mg/L, con un máximo de 3,30 mg/L. Ninguno de los pacientes presentaron niveles de Al sérico por encima del límite permisible. Se observaron cifras superiores de este metal en los pacientes con EA en comparación con el grupo control, además de ser significativamente mayores en el género femenino y en aquellos que consumían antiácidos.

Palabras clave: aluminio * enfermedad de Alzheimer * demencia senil

Summary

Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder in the elderly population. It is clinically characterized by progressive loss of memory and other cognitive skills. There are several proposed AD causes as triggers, among which are environmental factors including malnutrition, cranial injuries and exposure level aluminum (Al), because this metal is a neurotoxic substance. The aim of this study was to evaluate serum aluminum levels

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

in patients with Alzheimer's disease, institutionalized in Veroes town, Yaracuy state during May-June 2013 period. The sample consisted of 22 patients with AD and the control group was represented by 12 patients without AD. Serum aluminum concentrations were determined by Electrothermal Atomic Absorption Spectrophotometry (ETAAS) with graphite furnace. Median values of serum aluminum of 2.15 mg/L, with a maximum height of 3.0 mg/L for the AD group were obtained, while the control was 1.60 mg/L, with a maximum of 3.30 mg/L. None of the patients had serum Al levels above the allowable limit. Higher figures of this metal were observed in patients with AD compared with the control group, as well as being significantly higher in females and in those eating antacids.

Key words: aluminum * Alzheimer's disease * senile dementia

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa frequente na população idosa. Clinicamente caracteriza-se pela perda progressiva da memória e outras habilidades cognitivas. Várias causas têm sido propostas como gatilhos para DA, incluindo fatores ambientais tais como a desnutrição, lesões cranianas e exposição de alumínio (Al), devido a que este metal é uma substância neurotóxica. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de alumínio sérico em pacientes com doença de Alzheimer, hospitalizados na cidade Veroes, Estado Yaracuy, durante o período maio-junho de 2013. A mostra consistiu de 22 pacientes com DA e o grupo controle foi representado por 12 pacientes sem DA. Concentrações de alumínio sérico foram determinadas por Espectrofotometria de Absorção Atômica Eletrotérmica (ETAAS) com forno de grafite. Os valores da mediana de alumínio sérico de 2,15 mg/L, com uma altura máxima de 3,0 mg/L para o grupo DA foram obtidos, enquanto que para o grupo controle foi de 1,60 mg/L, com um máximo de 3,30 mg/L. Nenhum dos pacientes tinha níveis séricos de Al acima do limite permitido. Foram observados valores mais elevados deste metal nos pacientes com DA em comparação com o grupo controle, além de ser significativamente maior no sexo feminino e nas pessoas que consumiam antiácidos.

Palavras-chave: alumínio * doença de Alzheimer * demência senil

Introducción

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa frecuente en la población senil, caracterizada por la pérdida neuronal severa, proliferación glial y placas amiloides compuestas por la proteína β -amiloide (AP), además de caracterizarse clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria y otras habilidades cognitivas (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *Alzheimer's Disease International*, destacan que el Alzheimer debe ser una prioridad de salud pública a nivel mundial. En este sentido, dicha enfermedad es una epidemia en Venezuela, estimándose en 130.000 las familias afectadas y previendo que el impacto será mayor a medida que la década avance (2).

Se han propuesto diversas causas como desencadenantes de la EA, entre las cuales se encuentran la degeneración de las vías anatómicas, tal como la vía colinérgica (3); factores genéticos que incluyen mutación de los genes de la proteína precursora amiloide (APP) y la proteína presenilina (PSEN), así como variaciones alélicas en la apolipoproteína E (Apo E); factores vasculares que comprometen la barrera hematoencefálica; disfunción del sistema inmune y factores ambientales como malnutrición, lesiones a nivel craneal y exposición al

aluminio (Al), debido a que este metal es una sustancia neurotóxica (4).

Los estudios en los que se ha evaluado el papel del Al en la EA muestran resultados controversiales. La primera evidencia que relaciona al aluminio con la EA data de 1965, y consistió en un estudio experimental en el que inocularon fosfato de aluminio intracerebral a conejos, observándose en estos degeneración neurofibrilar similar a la enfermedad, la cual hizo suponer la existencia de dicha asociación (5). No obstante, esta asociación no es del todo clara. En Estados Unidos se evaluó la exposición ocupacional de los solventes y el aluminio en 89 pacientes con EA y 89 casos controles considerando la edad, sexo y tiempo de exposición. Se obtuvieron resultados poco significativos con respecto a un año de exposición con dicho metal, proporcionando poca evidencia para apoyar el papel del Al como factor de riesgo para la patología antes mencionada (6). De igual forma, otras investigaciones han mostrado resultados pocos consistentes, debido a la baja exactitud de las cantidades de aluminio presentes en los alimentos, aire, agua y suelo con respecto a la exposición de los individuos (7).

Sin embargo, ciertos estudios epidemiológicos experimentales realizados en ratones, han comprobado que el aluminio puede estimular a los fagocitos, los cuales generan grandes cantidades de especies reactivas de

oxígeno y en presencia de hierro estimula la oxidación de lípidos y proteínas, encontrándose así altas concentraciones de lípidos oxidados en el cerebro (8). Este órgano es considerado un sitio importante de acumulación de Al, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica independientemente de la vía por la que ingresa al organismo, a través de una proteína de transporte denominada transferrina, partiendo de que en el cerebro se encuentran ciertos receptores asociados a la misma. Además, el aclaramiento del Al es mucho más lento en comparación a otros órganos, posiblemente debido a la escasa renovación neuronal (9-11).

Debido a los escasos trabajos de investigación sobre factores ambientales y la EA en Venezuela, en la presente investigación se propuso evaluar los niveles de aluminio sérico en un grupo de pacientes con dicha enfermedad, internados en un geriátrico en el Municipio Veroes, Estado Yaracuy, durante el período mayo-junio 2013, con el fin de aportar información y recursos en este campo que permitan dilucidar el papel de dicho metal en la etiología de la EA.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y de campo, que incluyó una muestra de 22 pacientes adultos mayores, diagnosticados con enfermedad de Alzheimer con o sin tratamiento, así como también un grupo control representado por 12 pacientes sin EA; ambos grupos estaban en un geriátrico en el municipio Veroes, Estado Yaracuy, Venezuela durante el período mayo – junio 2013. Se solicitó consentimiento subrogado tomando como criterio las normas éticas establecidas por la Organización Mundial de la Salud para trabajos de investigación en seres humanos y la declaración de Helsinki, en el año 2013 (12). Inicialmente se aplicó un cuestionario al personal capacitado encargado de las instituciones, mediante el cual se obtuvieron datos personales, demográficos, antecedentes personales y familiares, algunos factores epidemiológicos (tipo de agua de consumo) y clínicos (edad, género y consumo de antiácidos). Posteriormente se realizó en el geriátrico la toma de muestra a los pacientes con Alzheimer y grupo control para la determinación de aluminio sérico como factor de riesgo de la EA.

Se extrajo una muestra de sangre (5 mL) por punción venosa en el pliegue del codo, utilizando tubos al vacío de polietileno sin anticoagulante. Se separó el suero por centrifugación a 3500 rpm durante 5 min y se almacenó en tubos de plásticos 12x75 a una temperatura de 4 °C hasta la fecha de su procesamiento. El método que se empleó para determinar aluminio fue Espectrofotometría de Absorción Atómica Electrotérmica (ETAAS) con horno de grafito (Perkin Elmer, modelo AAnalyst 200, serial 20057072001, Virginia, EE.UU.),

considerándose como técnica de elección para especímenes biológicos (13).

Previamente, se diluyó la muestra con un modificador de matriz que contenía ácido nítrico al 0,2% y Tritón X-100 al 0,2% como surfactante. Se prepararon los patrones con las siguientes concentraciones: 10 mg/L, 20 mg/L y 40 mg/L, todas ellas en HNO₃ al 0,2%, y el blanco estuvo constituido únicamente por HNO₃ al 0,2% y Tritón X-100 al 0,2%. Se introdujeron 20 µL de la muestra en el espectrómetro a una longitud de onda de 309,3 nm, con una intensidad de corriente de 25 mA y anchura de la rendija de 0,7 nm. Se utilizaron los tubos de grafito con tratamiento pirolítico y plataforma, realizando la lectura en área del pico, introduciendo aire como oxidante y se atomizó a una temperatura inferior (2.400 °C) con el fin de tener una óptima recuperación (12). Se consideró como valor límite permisible hasta 10 mg/L (13) (14).

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico Minitab versión 17 para Windows 2007. Los resultados fueron expresados en figuras y tablas. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana como medida de tendencia central, mientras que las cualitativas como porcentajes. Las comparaciones entre grupos se realizaron a través de la prueba Wilcoxon U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Fueron evaluados 35 pacientes entre 60 y 90 años de edad (75,6±8,6 años), de los cuales 23 (65,7%) presentaban EA. El resto, 12 (33,3%), correspondieron al grupo control. De los 23 pacientes con EA, 13 (56,5%) correspondieron al género femenino, y 10 (43,5%) al masculino. Asimismo, en el grupo control, 8 (66,7%) eran del género femenino y 4 (33,3%), del masculino.

Las características asociadas al tipo de consumo de agua y antiácidos se muestran en la Figura 1, en donde se observa que hay una proporción mayor de consumo de agua de grifo y antiácidos en el grupo de pacientes con EA en relación con el grupo Control.

En la Tabla I se observan los niveles de aluminio sérico encontrados en ambos grupos en estudio. Se evidencia que los niveles de aluminio en ambos grupos se encontraron dentro del rango de referencia descrito para la técnica empleada (hasta 10 mg/L), sin embargo los pacientes con EA presentaron mayores niveles de Al⁺³ ($p=0,0021$).

Al hacer el análisis de los niveles de Al⁺³ en los pacientes evaluados según género no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos masculino con femenino en los pacientes con EA o control. No obstante, sí se observó que las pacientes femeninas con EA poseían niveles estadísticamente superiores de aluminio que las pacientes femeninas del grupo control ($p=0,017$) (Tabla II).

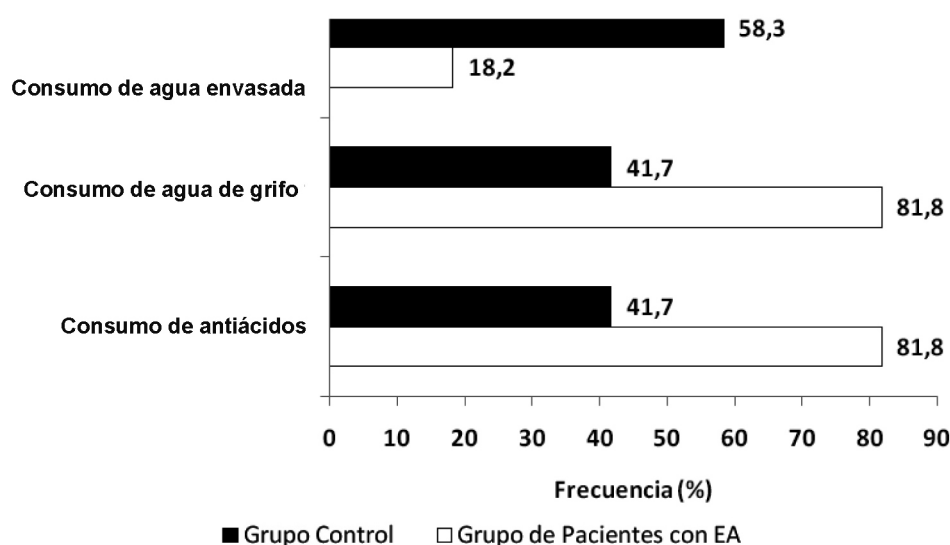


Figura 1. Frecuencia del consumo de antiácidos y la fuente de agua ingerida en la muestra estudiada.

Tabla I. Niveles séricos de aluminio (mg/L) en el grupo de pacientes evaluados.

Grupo	n	Mediana	Rango	Valor de p
Control	12	1,60	0,88 – 3,30	0,021*
Pacientes con EA	22	2,15	1,60 – 3,00	

EA: Enfermedad de Alzheimer.

*Significativo ($p < 0,05$).

Tabla II. Niveles de aluminio (mg/L) según género en la muestra estudiada.

Grupo	Consumo de antiácidos [#]		Valor de p
	Sí	No	
Control	1,70	1,50	0,522
Pacientes con EA	2,10	2,05	0,043*
Valor de p	0,017*	0,186	

Valores expresados como la mediana.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

* Significativo ($p < 0,05$).

Resultados similares se obtuvieron al realizar la distribución de los niveles de aluminio en los grupos estudiados según su consumo o no de antiácidos (Tabla III).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en los controles los grupos que no consumían antiácidos con los que sí consumían; sin embargo, los pacientes con EA que sí consumían presentaban niveles de aluminio superiores a su similar en el grupo control ($p=0,017$), además de presentar niveles mayores a los que no consumían ($p=0,043$).

Tabla III. Niveles de aluminio (mg/L) según el consumo o no de antiácidos en los grupos estudiados.

Grupo	Masculino [#]	Femenino [#]	Valor de p
Control	1,50	1,70	0,758
Pacientes con EA	2,00	2,45	0,093
Valor de p	0,396	0,017*	

Valores expresados como la mediana.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

* Significativo ($p < 0,05$).

Discusión y Conclusiones

Muchos factores ambientales han sido asociados a la EA, entre ellos se encuentra el Al. No obstante, es escasa la información al respecto tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (15).

Dentro de las características generales evaluadas en los participantes del presente estudio, se destaca una alta proporción de pacientes con EA que consumían agua de grifo. Esto resulta de gran importancia ya que se ha evidenciado en estudios previos que el consumo de agua de grifo está asociado con un elevado riesgo de deterioro cognitivo y demencia (15). Cabe destacar que el aluminio es uno de los elementos metálicos más abundantes en la corteza terrestre. Es liberado al medio ambiente por procesos naturales, procesos de erosión del suelo y erupciones volcánicas y por acciones antropogénicas. La mayor parte de la ingesta humana de aluminio proviene de la alimentación a través de diferentes fuentes: por el contenido natural del metal en los alimentos, en el agua para cocinar y beber, debido a que se usa para su tratamiento y por el uso de alimentos

elaborados que contienen Al como sustancias conservadoras, leudantes y colorantes (16).

Aun y cuando no se encontraron niveles de aluminio por encima de los límites permisibles, los pacientes con EA presentaron concentraciones significativamente mayores a las del grupo control. Resultados similares se encontraron en una investigación realizada en una población española (17), donde se evidenció mayor concentración de aluminio sérico en pacientes con EA, dando soporte a los planteamientos que señalan asociación negativa entre las concentraciones de elementos trazas como el Al y la función cognitiva en pacientes con Alzheimer (18). En contraste, Martínez (19) reportó poca significancia en el aumento de los niveles de Al en el grupo de EA con respecto al grupo control.

Muchos reportes previos han sugerido varios mecanismos moleculares que explican la contribución del Al con la patogénesis de EA. Los factores más aceptados son agregación A β (particularmente oligómeros A β), hiperfosforilación de las proteínas Tau (formación de mallas neurofibrilares, NFTs), estrés oxidativo, daño mitocondrial y disfunción sináptica. Sin embargo, la acumulación de Al no coincide en su totalidad con la formación de NFTs y placas amiloides, ya que este metal por sí solo puede promover daño neuronal independientemente de la presencia de estos factores (20).

Cabe destacar que se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de aluminio según el género en los pacientes con EA, no así en el grupo control, observándose mayores niveles de Al en las mujeres. Este hallazgo se puede explicar por los factores predisponentes que presenta el género femenino; entre ellos se podría considerar la acumulación de este metal, cuando la mujer está menstruando, donde los niveles de hierro disminuyen, por lo tanto hay mayor cantidad de transferrina libre, la cual transporta una mayor concentración de aluminio al cerebro (10). Launer *et al.* (21) demostraron que el género femenino tiene un riesgo relativo mayor de sufrir Alzheimer, debido a la predisposición de ciertos factores biológicos, como la disminución de estrógenos, ya que actúan sobre el sistema nervioso central. Yue *et al.* (22) estudiaron *post mortem* la deficiencia de estrógenos en cerebros de mujeres que padecieron EA, comprobando que los niveles del mismo eran inferiores en comparación al grupo control, considerando así a la depleción estrogénica en el cerebro como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, estos resultados difieren de los reportados por Montel (23) quien señala un aumento significativo en el género masculino.

Por otro lado, cabe resaltar que en el grupo con EA se observó una alta proporción de ingesta de antiácidos. Esto es importante considerarlo debido a la posible asociación descrita entre el contenido de aluminio, en forma de Al(OH)₃ que se encuentran en los antiácidos

y la EA, lo cual ha sido señalado por Graves *et al.* (24) en estudios realizados en Seattle, EE.UU. Esta hipótesis cobra aún más fuerza con las diferencias estadísticamente significativas encontradas en los pacientes con Alzheimer que consumen antiácidos en comparación con aquellos que no los consumen. Otros autores (25) (26) señalan que el consumo de antiácidos frecuentemente puede tener consecuencias patológicas en personas susceptibles. Sin embargo, Soni y *et al.* (27) valoraron la ingesta de aluminio a partir de antiácidos, según el estudio de la evaluación de seguridad de Al en la dieta, evidenciando que la alta ingesta de dicho metal a partir de antiácidos no presentó correlación con la enfermedad de Alzheimer.

Este trabajo presentó ciertas limitaciones asociadas con el tamaño de la muestra, debido al poco acceso a los pacientes con EA en el país. Sin embargo, al considerar pacientes de geriátricos, los mismos con esta condición eran escasos.

En conclusión, ninguno de los pacientes evaluados presentó niveles de aluminio sérico por encima del límite permisible. No obstante, se observaron cifras superiores de este metal en los pacientes con EA en comparación con el grupo control, además de ser significativamente mayores en el género femenino y en aquellos que consumían antiácidos. Por esta razón se recomienda establecer un sistema de vigilancia sobre la presencia del Al en los alimentos y medicamentos, así como también en el control de calidad del agua de consumo para prevenir la intoxicación con el metal y sus posibles consecuencias neurodegenerativas.

CORRESPONDENCIA

DRA. FERNANDA GUTIÉRREZ
Urb. El Bosque, Calle Los cedros,
Edif. El cedral, Apto. 1-A,
VALENCIA, Edo. Carabobo.
Tel.: +58241-8231325/+584144122410.
E-mail: fergutierrrez@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Prolo P, Chiapelli F, Grasso E, Rosso M, Neagos N, Dovic A, *et al.* Aluminum blunts the proliferative response and increases apoptosis of culture human cells: putative relationship to Alzheimer's disease. *Bioinformation* 2007; 2(1): 24-7.
2. Fundación Alzheimer Venezuela. Memoria 2012. [En línea]. 2012 [Fecha de acceso 11 de abril del 2013]. Disponible en: http://www.alzheimer.org.ve/media/uploads/cyclope_old/adjuntos/Memoria2012.pdf.
3. Allen M, Cox C, Belbin O, Ma L, Bisceglia GD, Wilcox SL, *et al.* Association and heterogeneity at the GAPDH locus in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33(1): 203.e25-203.e33.

4. Armstrong R. What causes Alzheimer's disease? *Folia Neuropathol* 2013; 51: 169-88.
5. Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues J. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's Disease or cognitive decline: Findings from 15-year follow-up of the PAQUID Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 169(4): 489-96.
6. Graves A, Rosner D, Echeverria D, Mortimer J, Larson E. Occupational exposures to solvents and aluminium an estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med* 1998; 55(9): 627-33.
7. Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, Ishikawa A. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem* 2009; 103(11): 1579-84.
8. Valsecia M, Fernández A. Bases fisiopatológicas y terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer. *Scrib* 2009; 5(9): 96-106.
9. Walton JR, Wang M. The expression of APP, distribution and accumulation are altered by aluminum in an animal model of Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem* 2009; 103(11): 1548-54.
10. Gomes M. Alteraciones neurológicas y psiquiátricas secundarias a la exposición al aluminio. *Cuadernos de Medicina Forense* 2001; 24: 17-24.
11. González M, Meseguer I, Peña A. Posible efecto protector del silicio contenido en la cerveza en las enfermedades neurodegenerativas. En: II Simposio Internacional de la Cerveza. Madrid. [En línea]. 2007; 9-14. [fecha de acceso 24/05/2012]. URL disponible en: http://www.cervezaysalud.es/pdf_biblioteca/15_posible_efecto_protector_silicio_en_enfermedades_neurodegenerativas_74.pdf.
12. AMM (Asociación Médica Mundial). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Declaración de Helsinki. 64ª Asamblea General. Brasil; 2013.
13. Fernández M, César M. Procedimiento recomendado para la determinación del aluminio en muestras biológicas y otros especímenes de interés clínico. *Rev Quím Clín* 2005; 24 (1): 46-54.
14. Instituto de Bioquímica Clínica. Valores de Referencia. [En línea]. 2013. [Fecha de acceso 24/05/2013]. URL disponible en: <http://www.ibcrosario.com.ar/recursos/ValoresDeReferencia.pdf>
15. Walton JR. Aluminum's involvement in the progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2013; 35(4): 875.
16. Álvarez C, Acevedo R, Severiche C. Evaluación analítica para la determinación de aluminio, bario y cromo en aguas, por espectroscopia de absorción atómica con llama óxido nitroso-acetileno. *Ingenium* 2013; 7(8): 19-24.
17. Zapatero M. Niveles de aluminio sérico en la población de Zaragoza: estudio transversal y factores relacionables. [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Departamento de Farmacología y Fisiología, Programa de Doctorado en Fisiología y Bioquímica Clínica, Universidad de Zaragoza; 1994.
18. Smorgon C, Mari E, Atti AR, Dalla Nora E, Zamboni PF, Calzoni F, *et al.* Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; 9: 393-402.
19. Martínez A. Estudio de la concentración sérica de aluminio en la enfermedad de Alzheimer (EA). [Tesis Doctoral]. Navarra: Departamento de Medicina Interna, Programa de Doctorado de Fisiopatología Clínica, Universidad de Navarra; 1993.
20. Ohyagi Y, Miyoshi K. Aluminum and Alzheimer's Disease: An Update. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2013; 3: 118.
21. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, *et al.* Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999; 52(1): 78-84.
22. Yue X, Lu M, Techie L, Cao Pp, Honda S, Staufenbiel M *et al.* Brain estrogen deficiency accelerates A β plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(52): 19198-203.
23. Montel A, Muñoz R. Influencia de determinados metales en la enfermedad de Alzheimer [Tesis Doctoral]. Madrid: Departamento de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; 1998.
24. Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB. The association between aluminum containing products and Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(1): 35-44.
25. Nielsen F. Ultratrace elements. En: Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B. *Encyclopedia of Human Nutrition.* San Diego, CA, EE.UU: Academic Press; 1999. p. 1884-7.
26. Priest ND. Aluminium. Occurrence and toxicity. En: Sandler MJ, Strain JJ, Caballero B. *Encyclopedia of Human Nutrition.* San Diego, CA, EE.UU.: Academic Press; 1999. p. 59-66.
27. Soni MG, White SM, Flamm WG, Burdock GA. Safety evaluation of dietary aluminum. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33(1): 66-79.

Recibido: 27 de febrero de 2014

Aceptado: 14 de agosto de 2014