

# Dislipemia y demencia

**Cristina Soler i Ferrer**

*Médico adjunto. Departamento de Medicina Interna. Unidad de Lípidos. Hospital de Santa Caterina. Salt (Girona).*

## Resumen

El colesterol, los ácidos grasos omega 3 y los triglicéridos pueden influir sobre las capacidades cognitivas en la enfermedad de Alzheimer (EA) y en otros tipos de demencia. Los estudios epidemiológicos sugieren un importante papel del colesterol en la regulación de las proteínas beta-amiloide ( $A\beta$ ), las cuales están íntimamente asociadas a la patogenia de la EA y de la demencia vascular. La reducción del colesterol puede tener un efecto preventivo en el desarrollo de demencia. Por el contrario, los estudios clínicos no han podido demostrar un efecto de mejoría sobre la demencia ya establecida cuando se realizan actuaciones para reducir el colesterol, tales como el tratamiento con estatinas. Por lo tanto, la reducción lipídica puede ser útil para prevenir la demencia, pero no para el tratamiento de la misma. Se han realizado estudios que sugieren que los niveles altos de triglicéridos pueden deteriorar la memoria a largo plazo; el efecto de éstos puede ser mediado en parte por hormonas gastrointestinales como la leptina.

La administración de ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso omega 3, mejora la cognición en la mayoría de los estudios, por lo que es aconsejable introducirlo en la dieta de individuos con factores de riesgo.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2011;48:33-39)

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, colesterol, lípidos, ácidos grasos omega 3, triglicéridos, demencia vascular.

## Abstract

*Cholesterol, omega 3 fatty acids and triglycerides may influence cognitive abilities in Alzheimer disease (AD) and other types of dementia. Epidemiological studies suggest an important role of cholesterol in the regulation of beta-amyloid protein ( $A\beta$ ), which is closely associated with the pathogenesis of AD and vascular dementia. Lowering cholesterol may have a preventive effect on the development of dementia. However, clinical studies have failed to demonstrate an effect of improvement on dementia already established when we try to reduce cholesterol, such as treatment with statins. Therefore, the lipid decrease may be useful to prevent dementia but not to treat it. There have been studies suggesting that high triglycerides levels may impair the long-term memory. The effect of triglycerides may be mediated in part by gastrointestinal hormones such as leptin.*

*Administration of docosahexaenoic acid (DHA), an omega 3 fatty acid, improves cognition in most studies, making it desirable in the diet of individuals with risk factors.*

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2011;48:33-39)

**Keywords:** Alzheimer's disease, cholesterol, lipids, omega 3 fatty acids, triglycerides, vascular dementia.

## Introducción

El colesterol, los ácidos grasos omega 3 y los triglicéridos han sido objeto de interesantes investigaciones sobre los procesos cognitivos en animales y humanos, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA). El papel del colesterol como factor de susceptibilidad para la demencia o como agente de protección en la neurodegeneración y en la citotoxicidad inducida por amiloide es aún controvertido<sup>1</sup>.

La EA es un trastorno neurodegenerativo heterogéneo que se caracteriza por alteraciones en placas beta-amiloide ( $\beta$ A), redes neurofibrilares y pérdida neuronal. Fundamentalmente son el colesterol y el cerebro los que están relacionados a partir de la función de estas proteínas  $\beta$ A, que si se depositan de forma anómala provocan una inflamación crónica que lesiona irreversiblemente las neuronas<sup>2</sup>. Ya en la década de 1990 algunos estudios informaron de que las dietas altas en colesterol aumentaban el depósito de  $\beta$ A en el cerebro mientras que la reducción del mismo, inducida por estatinas, disminuía la producción de  $\beta$ A y mejoraba la memoria y el aprendizaje.

## Omega 3

La gran mayoría de las investigaciones muestran que el colesterol y los triglicéridos pueden favorecer el deterioro neuronal, mientras que la administración de los ácidos grasos omega 3 puede tener efectos positivos sobre la cognición. Cabe recordar que el 50% de los ácidos grasos de la materia gris son poliinsaturados, y el 30% del tipo omega 3, (de hecho, el cerebro es el órgano humano más rico en colesterol). Se ha demostrado que la administración de ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso omega 3 que se encuentra principalmente en peces y plantas, mejora la cognición y

reduce la peroxidación lipídica en animales, incluso en modelos de ratón de Alzheimer<sup>3,4</sup>. En los humanos, el consumo de pescado o la administración de DHA se ha asociado con una mejoría cognitiva en muchos estudios, pero no en todos. Estudios experimentales evidenciaron que la administración de ácidos grasos omega 3 puede inhibir la formación de placas  $\beta$ A, de su proteína precursora y de proteínas tau, e incluso proteger de la pérdida de dendritas<sup>3</sup>. En los ensayos de cohortes se detecta una relación proporcional sobre EA respecto a los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega 3. En el Framingham Heart Study, las personas con niveles de DHA en el cuartil superior tuvieron una destacada reducción en el desarrollo de demencia<sup>5</sup>. Los mecanismos por los cuales actúa el DHA no están totalmente esclarecidos, pero parece que podría deberse a una reducción del estrés oxidativo y de las alteraciones de la fluidez de las membranas<sup>6</sup>.

## Colesterol

El mecanismo de acción de los lípidos sobre el funcionamiento del sistema nervioso central ha sido motivo de múltiples estudios. Probablemente el factor más influyente sea el efecto que producen sobre la permeabilidad de las membranas celulares y la barrera hematoencefálica alterando el flujo de apolipoproteína E (ApoE) y de las proteínas  $\beta$ A<sup>2,7</sup>. Es sabido que las apolipoproteínas (E y J) participan en el tráfico de  $\beta$ A cerebral y en función de la porosidad de la membrana y de la concentración de ácidos grasos van a controlar su depósito. Los niveles de  $\beta$ A dependen del balance entre la producción y el aclaramiento. Los ácidos grasos y el colesterol tienen un papel fundamental en la estabilización de la membrana celular. La fluidez de las membranas es necesaria para mantener la función de las células cerebrales, puesto que su actividad depende de la entrada de neurotransmisores a través de los receptores de membrana<sup>6</sup> y esto va a determinar su capacidad de excitabilidad y de transmisión nerviosa<sup>4,8</sup>. Por lo tanto, cuanto mayor es la cantidad de colesterol y de ácidos grasos saturados, mayor es la rigidez de la membrana y menor es la permeabilidad<sup>4</sup>.

*Recibido para su publicación: 15 de octubre de 2010.*

*Aceptado para su publicación: 4 de noviembre de 2010.*

*Correspondencia: C. Soler i Ferrer.*

*E-mail: csoler@comg.cat*

El genotipo ApoE4 como factor de riesgo genético prevalente para la EA y la función de las ApoE como principales portadores de lípidos en el cerebro también reafirman una estrecha relación entre colesterol y demencia<sup>2</sup>. La función primaria de ApoE en el cerebro es el transporte de colesterol, principalmente en astrocitos y neuronas. El colesterol es un componente esencial de las membranas y de la mielina, por lo que es crucial para mantener la integridad sináptica y la función neuronal. La síntesis del colesterol en las neuronas es reducida, lo que hace necesario un transporte activo de éste para mantener la función neuronal. A pesar de que el hígado es el órgano donde se realiza mayoritariamente la síntesis de ApoE, es el cerebro donde se encuentra la segunda mayor concentración de ApoE, lo que la convierte en la lipoproteína más prevalente del sistema nervioso central. En la circulación periférica, ApoE transporta lípidos de síntesis hepática, una subclase de HDL (*High Density Lipoprotein*) y quilomicrones sintetizados en el intestino. Para que la ApoE sea estable tiene que asociarse con lípidos. El estado de lipidación de la ApoE afecta a su interacción con la  $\beta$ A. Una ApoE altamente lipidada aumenta el flujo de salida del cerebro de la  $\beta$ A de tal modo que se reduce su depósito, mientras que una ApoE poco lipidada aumenta la carga de amiloide.

Algunos estudios epidemiológicos sugirieron que el colesterol elevado podía asociarse a EA independientemente del estado de la ApoE<sup>9,10</sup>; por el contrario, en el Framingham Heart Study se asoció una mejora de las funciones cognitivas con un colesterol más elevado<sup>11</sup>. Si bien existe esta excepción, los estudios posteriores asocian claramente el colesterol con la demencia, aunque, sin embargo, su relación en personas ancianas es menos clara<sup>6</sup>.

Otra posible asociación entre colesterol y demencia puede ser a través de la enfermedad vascular<sup>6,12</sup>. A pesar de que la causa subyacente de la EA no esté aún esclarecida, los factores de riesgo parecen ser compartidos en EA y enfermedad vascular arteriosclerótica, e indican que los mecanismos vasculares pueden contribuir de forma decisiva en el desarrollo y progresión de ambas enfermedades. Se ha visto que la presencia del alelo de la ApoE-4 se relaciona con un mayor

riesgo de EA y a la vez se asocia fuertemente con un aumento de posibilidades para desarrollar enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Estudios recientes indican que los factores de riesgo cardiovascular, incluidas la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, incrementan la probabilidad de EA y demencia vascular. El transporte de colesterol desde la circulación periférica al interior del cerebro depende de que la barrera hematoencefálica esté intacta y pueda regular la entrada. Sin embargo, cuando se pierde la integridad de esta barrera por una lesión vascular se puede descontrolar la entrada de colesterol y lipoproteínas. Las consecuencias de este efecto son aún desconocidas, pero parece que podrían provocar acúmulos excesivos de colesterol en la membrana, los cuales interaccionarían con los enzimas del catabolismo de  $\beta$ A.

Un metaanálisis de 18 estudios prospectivos examinó la relación entre colesterol total y el riesgo de EA y demencia vascular. Los resultados mostraron en etapas medias de la vida que los niveles de colesterol se asociaban a un mayor riesgo (de 2 a 3 veces más) de EA y de cualquier tipo de demencia, mientras que no se observó un aumento de riesgo entre las edades avanzadas respecto a su colesterol total<sup>12,13</sup>. Se podría concluir que el efecto de la elevación del colesterol para el riesgo de demencia se produce en la mediana edad, pero no en la vejez, y que puede haber diferentes perfiles de factores de riesgo cardiovascular para la EA y demencia vascular. Algunas hipótesis abogan que en los ancianos los niveles elevados de colesterol, como biomarcadores de la dislipidemia, se asocian a un aumento de mortalidad, pero también los niveles bajos se vinculan con la mala nutrición y el aumento de mortalidad.

En un estudio de reciente publicación<sup>14</sup> se valoró el efecto de los lípidos y las lipoproteínas sobre el rendimiento y la salud cognitiva en la vejez, teniendo en cuenta factores moderadores, como la edad y el sexo, con el objetivo de aclarar las discordancias anteriormente descritas. El efecto de los lípidos en los cambios cognitivos fue más evidente antes de los 65 años. El sexo femenino, las HDL elevadas y las apoB y triglicéridos bajos fueron mejores predictores que la edad para el mantenimiento de las capacidades cognitivas,

la capacidad verbal y sobre todo la velocidad de percepción. Los valores de lípidos fueron menos predictivos sobre las habilidades cognitivas en los hombres y, cuando se observó alguna relación, fue en la dirección contraria (es decir, el aumento de colesterol total y de los valores de apoB predijo un mejor rendimiento de la velocidad de percepción). En parejas de gemelos discordantes se observaron unos niveles más elevados de colesterol y apoB en el individuo que posteriormente desarrolló demencia. Por lo tanto los niveles altos de lípidos pueden constituir un factor de riesgo para la salud cognitiva para las personas antes de los 65 años, pero no después.

## Estatinas

Si asumimos la relación entre demencia y niveles elevados de colesterol, entonces conseguir su reducción debería tener un efecto protector<sup>6</sup>. Las estatinas son actualmente los fármacos más potentes de los que disponemos para disminuir el colesterol, pues reducen la formación y la entrada de colesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) en la circulación a través de la regulación de la actividad del receptor LDL. También disminuyen los niveles de triglicéridos, tienen un efecto favorable al aumentar el colesterol HDL e incluso un efecto estabilizador sobre el endotelio vascular, que mejora la microvasculatura, por lo que su efecto protector es multifactorial.

En los últimos diez años se han publicado numerosos estudios en relación con el tratamiento hipolipemiante con estatinas y su efecto sobre las demencias. En general parece que las personas de 50 años o más a las que se les prescribieron estatinas tuvieron un riesgo considerablemente menor de desarrollar demencia, independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipemia no tratada, o la exposición a otros fármacos hipolipemiantes no estatinas<sup>15</sup>.

Al comparar diversos estudios, el efecto de las estatinas en la demencia tuvo resultados variables, aunque se han generado frecuentes debates sobre las diferentes metodologías utilizadas<sup>16</sup>. Es importante destacar que la reducción del riesgo se observó en casi todos

los estudios epidemiológicos pero sin llegar a ser estadísticamente significativa en la mayoría de las cohortes. Hay dos grandes estudios que se citan a menudo para proporcionar evidencias de que las estatinas no tienen ningún efecto sobre la incidencia de demencia: el Prospective Study of Pravastatin in the Elderly (PROSPER)<sup>17</sup> y el Medical Research Council/British Heart Foundation Heart Protection Study<sup>18</sup>. De todas formas adolecen de algunos defectos metodológicos que hacen difícil su evaluación. La valoración de la demencia o el deterioro cognitivo no estaban planificados como objetivos primarios; ninguno de los estudios seleccionó a los participantes con base en criterios cognitivos, y parte de los individuos tenían otros factores de riesgo para desarrollar EA y demencia vascular. Fue en los análisis *post hoc* del PROSPER en los que se valoraron los cambios en la puntuación cognitiva después de 3 años de tomar estatinas respecto a placebo, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas<sup>16,19</sup>.

Partiendo de las deficiencias de estas publicaciones, se han realizado estudios posteriores diseñados específicamente para evaluar el efecto a largo plazo de las estatinas sobre los cambios cognitivos, en los que la asociación sí fue favorable y se sugiere un efecto protector de éstas en la prevención de estas enfermedades. Así pues, Cramer publicó un estudio con una muestra de 1.674 individuos a los que se les había descartado demencia según los test cognitivos habituales y que fueron valorados durante 5 años. Al finalizar el seguimiento los pacientes que habían estado tomando estatinas (27%) padecieron la mitad de riesgo de desarrollar demencia o deterioro cognitivo que los individuos que no las habían tomado<sup>16</sup>.

El estudio Rotterdam<sup>20</sup>, con una muestra de 6.992 participantes y una media de 9 años de seguimiento, corroboró que el uso de estatinas, pero no de otros fármacos hipolipemiantes, se asociaba a un menor riesgo de desarrollar EA. El efecto protector fue independiente de la lipofilia de las estatinas.

Ha habido mucho interés sobre el posible papel de las estatinas en el tratamiento de la demencia y se han llevado a cabo varios ensayos para evaluar este resultado. En una revisión publicada en la base de datos

Cochrane<sup>21</sup> se identificaron 3 estudios con 748 participantes, de entre 50-90 años. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de probable o posible EA de acuerdo con los criterios estándar y la mayoría de ellos se trataban con un inhibidor de la colinesterasa. Los diversos tratamientos consistieron en 80 mg de atorvastatina o 40 mg de simvastatina en comparación con el placebo durante de 26 a 72 semanas. Las medidas de la Escala de evaluación cognitiva y del Mini Mental State Examination no mostraron diferencias significativas en el grupo de estatinas cuando se agruparon los datos. En uno de los estudios hubo algunas pruebas de que los pacientes con estatinas mantuvieron un mejor funcionamiento cognitivo si el colesterol sérico era elevado al inicio del estudio o si se había detectado la presencia de un alelo de la apoE4.

A partir de estos ensayos debemos suponer que en los pacientes ya diagnosticados de demencia el tratamiento con estos fármacos no ha demostrado efectos claramente beneficiosos en las medidas cognitivas, por lo que de momento no disponemos de evidencias para recomendar las estatinas como tratamiento de la demencia<sup>22</sup>.

## Triglicéridos

Pocos estudios se han centrado en la hipertrigliceridemia y su relación con la demencia. En algunas publicaciones de riesgo cardiovascular y lípidos se había sugerido la posible relación entre los niveles de triglicéridos elevados y una peor función cognitiva en pacientes con diabetes<sup>23,24</sup>. Sin embargo, todavía no se han dilucidado los mecanismos precisos sobre el cerebro por los que la hipertrigliceridemia podría aumentar el riesgo de demencia.

Un estudio de Rogers<sup>25</sup> sugiere que la hipertrigliceridemia podría tener un papel sobre la función cognitiva y asociarse a la obesidad. Se estudiaron 44 pacientes con hipertrigliceridemia que recibieron tratamiento con gemfibrozilo o placebo. Los sujetos que recibieron gemfibrozilo tuvieron mejor rendimiento cognitivo y se detectó una mejoría del flujo sanguíneo cerebral.

Los estudios de Farr<sup>26</sup> encontraron que los ratones obesos tienen menos capacidad de aprendizaje y que el efecto de la obesidad se invirtió, sin modificar su peso, al reducir los niveles de triglicéridos con gemfibrozilo.

En 2008 se publicó el Three-City Study<sup>27</sup>, en el cual se estudió el riesgo de EA o demencia vascular en una extensa serie de enfermos con síndrome metabólico. La detección de niveles altos de triglicéridos fue el único componente que se asoció a la demencia vascular de manera significativa (una asociación que persistió después de un ajuste adicional de la muestra con base en el genotipo ApoE), pero sin relación con la EA.

Algunos estudios en animales sugieren que la resistencia a la leptina podría ser el mecanismo por el que los triglicéridos inducen alteraciones cognitivas<sup>6</sup>. La leptina es un péptido hormonal que se secreta en los adipocitos y produce efectos directos sobre el hipocampo mejorando la movilidad y la densidad de las dendritas, lo que lleva a un aumento de la densidad sináptica del hipocampo. Los niveles de leptina aumentan en el cerebro en estado postprandial. La leptina estimula la AMP quinasa en el hipocampo y esto se relaciona con un efecto de mejora de la memoria<sup>28,29</sup>. Por otra parte los triglicéridos también pueden favorecer el transporte a través de la membrana hematoencefálica de grelina y insulina, dos péptidos periféricos relacionados con la regulación de la ingesta y con la cognición<sup>30</sup>.

Estos resultados parecen sugerir que aunque el efecto principal de la hipertrigliceridemia o la administración de triglicéridos en el cerebro tiene consecuencias negativas sobre la cognición, los triglicéridos se asocian con mecanismos que en determinadas ocasiones podrían resultar favorables a nivel cerebral<sup>6</sup>.

## Conclusiones

A pesar de que hay controversia entre los diferentes estudios, parece que, en general, las publicaciones apoyan la teoría de que el colesterol y los triglicéridos elevados son un factor de riesgo para EA o demencia vascular.



Disminuir las cifras altas de colesterol, principalmente mediante el tratamiento con estatinas, puede tener un efecto preventivo para evitar el desarrollo de estas enfermedades, aunque si la demencia está establecida ya no se pueda evitar su progresión.

Por otra parte la administración, sobre todo a partir de la ingesta en la dieta, de ácidos omega 3 tiene un efecto claramente beneficioso en la protección del deterioro cognitivo.

Estos hallazgos pueden tener implicaciones en el manejo de las demencias y de sus condiciones asociadas, tales como los factores de riesgo vascular, recomendaciones de dieta y estilo de vida.

## Bibliografía

1. Stefani M, Liguri G. Cholesterol in Alzheimer's disease: unresolved questions. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(1):15-29.
2. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4:842-52.
3. Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. *Eur J Neurol*. 2009;16(Suppl. 1):1-7.
4. García Closas R. Nutrición y enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer. Real Invest Demenc*. 2010;46:24-36.
5. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1545-50.
6. Morley JE, Banks WA. Lipids and cognition. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:737-47.
7. Mielke MM, Lykestos CG. Lipids and the pathogenesis of Alzheimer's disease: is there a link? *Int Rev Psychiatry*. 2006;18(2):173-86.
8. García Closas R. 25 preguntas frecuentes en nutrición y función cognitiva. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010.
9. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2002;137:149-55.
10. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, Schellenberg GD, Yu C, Larson EB. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1995;45:1092-6.
11. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*. 2005;67:24-30.
12. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol*. 2009;66(3):300-5.
13. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low FL. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(5):343-54.
14. Reynolds CA, Gatz M, Prince JA, Berg S, Pedersen NL. Serum lipid levels and cognitive change in late life. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Mar;58(3):501-9.
15. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;9242:1627-31.
16. Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology*. 2008;29;71(5):344-50.
17. Shepherd J, Blauw G, Murphy MB. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;9326:7-22.
19. Ligthart SA, Van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Vascular health and risk management treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:775-85.
20. Haag M, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BHC, Breteler MMB. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:13-7.
21. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:8. Art. N.º: CD007514.
22. Ligthart SA, Van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:775-85.
23. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2255-60.
24. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-

- density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
25. Rogers L, Meyer JS, McClintic K, Mortel KF. Reducing hypertriglyceridemia in elderly patients with cerebrovascular disease stabilizes or improves cognition and cerebral perfusion. *Angiology*. 1989;40:260-9.
26. Farr SA, Yamada KA, Butterfield DA, Abdul HM, Xu L, Miller NE, et al. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology*. 2008;149:2628-36.
27. Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):169-74.
28. Oomura Y, Aou S, Fukunaga K. Prandial increase of leptin in the brain activates spatial learning and memory. *Pathophysiology*. 2010;17:119-27.
29. O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Conolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci*. 2007;35:559-72.
30. Chang GQ, Karatayev O, Daydova Z, Leibowitz SF. Circulating triglycerides impact on orexigenic peptides and neuronal activity in hypothalamus. *Endocrinology*. 2006;145:3904-12.