

Universidad	Universidad Tecnológica de Pereira
Programa Académico	Medicina
Nombre del Semillero	Semillero de Fisiología Aplicada y Neurociencias SEFAN
Nombre del Grupo de Investigación (si aplica)	Grupo de Fisiología Celular y Aplicada
Línea de Investigación (si aplica)	Neuroprotección
Nombre del Tutor del Semillero	Julio César Sánchez Naranjo
Email Tutor	jcsanchez@utp.edu.co
Título del Proyecto	Asociación entre el estadio clínico de pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer y niveles plasmáticos de adipocinas como marcadores clínicos
Autores del Proyecto	José Ricardo Muñoz, Laura Pachón
Ponente (1)	José Ricardo Muñoz
Documento de Identidad	1088313438
Email	endlessjose@gmail.com
Ponente (2)	Laura Pachón
Documento de Identidad	1098798819
Email	laurajuliana2028@utp.edu.co
Teléfonos de Contacto	3205551589
Nivel de formación de los estudiantes ponentes (Semestre)	XII (J.R. Muñoz) y VI semestre (L. Pachón)
MODALIDAD (seleccionar una- Marque con una x)	PONENCIA
	<ul style="list-style-type: none"> • Investigación en Curso (X) • Investigación Terminada
Área de la investigación (seleccionar una- Marque con una x)	PÓSTER
	<ul style="list-style-type: none"> • Propuesta de Investigación • Ciencias Naturales • Ingenierías y Tecnologías • Ciencias Médicas y de la Salud. (X) • Ciencias Agrícolas • Ciencias Sociales • Humanidades • Artes, arquitectura y diseño

Asociación entre el estadio clínico de pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer y niveles plasmáticos de adipocinas como marcadores clínicos

Autores

José Ricardo Muñoz Zúñiga¹, Laura Juliana Pachón Ramos²

Tutor

Julio Cesar Sánchez Naranjo

Resumen del proyecto:

La enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Alzheimer (EA) son las enfermedades neurodegenerativas (END) más prevalentes en el mundo, son también consideradas enfermedades de alto costo y constituyen un problema de salud pública. Se han descrito efectos neuroprotectores de la leptina (potencia aprendizaje y memoria a largo plazo), ghrelina (neuroplasticidad, crecimiento y supervivencia neuronal), adiponectina (disminuye agregación, fosforilación y liberación de sinucleinas) y resistina (supervivencia neuronal). No existe evidencia suficiente con respecto a la utilidad de estas hormonas como marcadores de severidad en los estadios de EP o EA. Objetivos: Establecer la asociación clínica entre adipocinas como marcadores con el estadio clínico de los pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. Metodología: La población serán pacientes con diagnóstico de EP y EA que consultan a dos instituciones de atención neurológica especializada. Se determinarán niveles séricos de leptina, ghrelina, adiponectina, resistina y se evaluarán los pacientes con el UK PDS Brain Bank Criteria y la MMSE. Estas variables serán correlacionadas con las medidas antropométricas del paciente, perfil lipídico, glucosa en sangre, urea y hemograma a los 3 y 6 meses. El análisis estadístico se realizará en GraphPadPrism 5.0 y SPSS 20.0, acorde al tipo de variable se realizará la prueba paramétrica o no paramétrica correspondiente. Resultados esperados: Determinar el patrón fisiológico de las adipocinas y su asociación con los estadios clínicos de la EP y EA. Establecer su utilidad como herramientas diagnósticas y de seguimiento en el paciente con EP y EA

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; adipoquinas; biomarcadores.

Introducción:

En el mundo, las enfermedades neurodegenerativas (END) se han tornado en un problema de salud pública mundial. Un ejemplo son las demencias, respecto a lo cual la OMS proyecta que la incidencia y prevalencia continuará creciendo, particularmente entre los más ancianos, y entre el 2 al 10% de esta población presentará síntomas antes de los 65 años. (31). Latinoamérica presenta una prevalencia cercana al 9% de la población y se estima que en el 2010 un total de 35.6 millones de personas padecían de demencia. Dicha cifra aumentará exponencialmente hasta llegar a 115.4 millones en el 2050 (32). Estas enfermedades son consideradas de alto costo por el tratamiento y cuidado en casa que requieren, sin sumar a esto la falta de programas en atención primaria en salud que hagan el adecuado seguimiento de estos pacientes (5). En vista de esto, las adipocinas leptina, ghrelina, adiponectina y resistina se perfilan como objeto de estudio en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas. Los niveles de leptina se asocia a empeoramiento del estadio clínico de diversas enfermedades neuropsiquiátricas como también a

deterioro cognitivo (6, 7). Se ha descrito la asociación entre leptina y modulación del β – amiloide, que actuaría reduciendo sus niveles extracelulares y activando la captación del mismo por la apo E (Apoproteína E)(8), como también su capacidad para modular la fosforilación de la proteína Tau (9-20); la ghrelina ejerce un efecto neuroprotector en las células dopaminérgicas SNpc (Sustancia Negra pars – compacta) y en el núcleo estriado al prevenir la producción de ROS (Reactive oxygen especies o especies reactivas del oxígeno), suprimir la neuroinflamación y evitar apoptosis, mejorando su supervivencia ante el estrés oxidativo (8, 21-24); la adiponectina suprime la agregación de las proteínas α – sinucleinas en neuronas que lo expresaban, disminuyendo tanto su fosforilación como su liberación, mejorando

¹ endlessjose@gmail.com, Universidad Tecnológica de Pereira

² laurajuliana2028@utp.edu.co, Universidad Tecnológica de Pereira

los síntomas(8, 25-27); la resistina presenta funciones como antioxidante, antiapoptótico y disminuye la vulnerabilidad al estrés (8, 27-30). Con base en esto se busca establecer la asociación clínica entre adipocinas como marcadores con el estadio clínico de los pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer y su posible potencial como biomarcador en estas enfermedades.

Planteamiento del problema:

En Estados Unidos el número total de personas con demencia por Alzheimer se proyecta en 13.8 millones para el 2050; de estos, 7 millones tendrán 85 años o más (33). El costo total estimado del tratamiento y manejo de los pacientes con demencia en el mundo para el 2010 fue de US\$ 604 billones (34). Otro ejemplo es la EP, cuyo rango de incidencia es de 4,5 – 19 personas por cada mil habitantes al año. Se reporta una prevalencia global (incluyendo todos los rangos de edad) de 100 a 200 personas por cada 100 000 habitantes. Aunque esta enfermedad empieza en la quinta o sexta década de la vida, recientes evidencias muestran que aumenta con la edad y que predomina en el sexo masculino (5, 35). En EU se diagnosticaron 630 000 personas en el 2010 con EP. La carga económica natural de la EP excede los \$14.4 billones (aproximadamente \$22,800 por paciente) (36).

Dada su elevada prevalencia y costos en tratamiento se ha planteado la necesidad de realizar diagnósticos tempranos, pues no solo mejorarían el tiempo de tratamiento y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con END, sino que también ampliaría el conocimiento de su fisiopatología de las mismas. Con este fin se han propuesto diferentes marcadores individuales de tipo clínico, patológico, imagenológico y bioquímico, sin embargo, problemas como la variabilidad interindividual, el costo, la disponibilidad, la reproductibilidad, la necesidad de procedimientos invasivos, baja sensibilidad o especificidad o ambas (37), entre otros, han evitado obtener resultados satisfactorios. En este contexto se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la asociación que existe entre los niveles plasmáticos de leptina, adiponectina, resistina y ghrelina y el estadio clínico de los pacientes con EP y AP?

Justificación:

Se han descritos efectos neuroprotectores para la leptina, ghrelina, adiponectina y resistina frente a diferentes noxas (38), y también funciones en el sistema nervioso central. Incluso se ha descrito su alteración en diferentes END (38), sin embargo, no se ha evaluado su potencial como biomarcador en la EP y EA. La importancia de esto radica en la utilidad que aportarían como biomarcadores: ayudarían a realizar el diagnóstico y a distinguirlas de otras END, facilitarían el

diagnóstico temprano en fase prodrómica, proporcionarían medios para realizar seguimiento a la progresión de la enfermedad y se podrían usar en ensayos clínicos a fin de cuantificar la eficacia de la intervención realizada (39).

Objetivos:

General: Establecer la asociación clínica entre adipocinas como marcadores con el estadio clínico de los pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

Específicos:

- Determinar los niveles séricos de leptina, ghrelina, adiponectina y resistina con su correlación con el perfil metabólico de los pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
- Establecer la existencia de un patrón de comportamiento de los marcadores evaluados y el estadio clínico de los pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
- Evaluar los niveles séricos de leptina, ghrelina, adiponectina y resistina y su utilidad como biomarcadores en los pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

Referente teórico:

El grupo de trabajo de Definiciones de Biomarcadores define biomarcador como “una característica que puede ser medida objetivamente y evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, uno patológico, o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.”(40). Sin embargo, en el contexto de las END no se ha encontrado un biomarcador adecuado a pesar de diferentes propuestas.

La EP fue descrita por primera vez en 1817 por el médico inglés James Parkinson en su trabajo “An essay on the Shaking Palsy” (41); la descripción de la enfermedad fue complementada por Jean-Martin Charcot entre 1968 y 1981 (42). Consiste en un desorden neurodegenerativo por deficiencias en la locomoción con síntomas cardinales y síntomas no motores. Entre las manifestaciones histopatológicas, los signos definitorios del trastorno son: degeneración de neuronas en la sustancia negra pars compacta (SNpc), disminución de la cantidad de dopamina en los núcleos estriados e inclusiones de proteínas citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy (43).

Los síntomas que caracterizan a la EP son de predominio motor. Los síntomas clásicos son: bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural. Sin embargo, hay varios síntomas no motores que se sabe preceden a los síntomas cardinales motores, y por lo tanto se han llamado premotores. Estos síntomas no motores pueden reflejar los cambios patológicos más tempranos en el sistema nervioso asociados a EP. Algunos de ellos son: trastorno del comportamiento del sueño MOR (Rapid eye movement sleep Behavior Disorder o RBD), pérdida paulatina y otros trastornos del olfato (44), constipación, algunos trastornos psiquiátricos (depresión, psicosis, deterioro cognitivo leve, demencia, ansiedad, trastorno por control de impulsos)(45-47), excesiva salivación, urgencia urinaria, nicturia, problemas de atención, dolor en las piernas, somnolencia, y otros síntomas de tipo autonómicos (48, 49)

Los criterios diagnósticos más comúnmente usados para EP son los criterios del UKBrain Bank (50). Algunas herramientas imagenológicas han sido usadas como evaluación para incrementar la confiabilidad de los diagnósticos previos (51): (18F) emisión de positrones con fluorodopa (PET) y la tomografía de emisión computarizada monofotónica (SPECT) pueden medir la función dopaminérgica nigroestriatal en los pacientes con EP (52). Causas secundarias de parkinsonismo (vascular, inducido por drogas, infección, tumor, hidrocefalia, TEC, insuficiencia hepática,

toxinas) y síndromes de Parkinson plus deben de ser excluidas antes de que el diagnóstico de la EP sea confirmado (demencia por cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas y degeneración corticobasal)(53).

Se desconoce la causa exacta de estas END. En el caso de la EP se sabe que existen ciertos factores predisponentes (54) y procesos patológicos como disfunción en el metabolismo de la dopamina (55) y neuroinflamación perpetuada por la microglía (30), Esto generaría la alteración estructural de proteínas como la alfa sinucleína, la cual sería expulsada y posteriormente fagocitada por otras neuronas adyacentes (56) (enfermedad causada por priones) (57) en un patrón ascendente previamente descrito por Braak y colegas (58).

La EA es un desorden neurodegenerativo descrito por primera vez por Emil Kraepelin y Alois Alzheimer (59), aunque se han encontrado descripciones compatibles en la historia greco romana (60). Es caracterizado por la pérdida progresiva de memoria episódica y otras alteraciones cognitivas. Entre los hallazgos histopatológicos hay ovillos neurofibrilares intraneuronales formados por proteína tau anormalmente fosforilada y placas neuríticas extracelulares con proteína amiloide anómala, pérdida sináptica, degeneración neuronal y depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos (2, 61).

La EA está determinada por la afección de dos o más funciones cognitivas con compromiso predominantemente temprano de la memoria (sin excluir formas de comienzo con compromiso de otro dominio cognitivo) y síndrome afaso-apracto-agnósico ulterior en ausencia de síndrome confusional o enfermedades sistémicas que pudieran ser causa del cambio del estado mental. Con frecuencia se divide en estadios arbitrariamente definidos: leve (primer año o 2), moderado (segundo al cuarto o quinto año) y severo (quinto en adelante). Apoyan el diagnóstico la presencia de síntomas conductuales característicos concomitantes, como apatía, agresión/irritabilidad, depresión, agitación, ansiedad, actividad motora aberrante, ideación delirante, alteraciones del sueño, desinhibición, trastornos alimentarios, euforia y alucinaciones. La ansiedad, la apatía y/o la depresión pueden aparecer precozmente; la agitación suele aparecer en estadios más avanzados, en ocasiones con ideas delirantes y alucinaciones. Otros trastornos más raros son el “phantom boarder syndrome”(idea delirante de que un extraño habita en la casa) (17%) y el “mirror sign” (incapacidad de reconocerse ante el espejo) (4%) (62).

Los criterios diagnósticos más comúnmente usados para EA son los criterios del International Work Group Criteria for the Diagnosis of Alzheimer’s Disease (63). Los principales marcadores investigados para confirmar el diagnóstico de EA se pueden dividir en 2: marcadores de deposición de $\alpha\beta$ amiloide cerebral en líquido cefalorraquídeo y distribución de amiloide por PET. Así mismo los principales diagnósticos a descartar serían otras demencias, como la demencia de origen vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal (64).

Respecto a la causa de la EA hay ciertos factores de riesgo identificados (65) que, junto a alteraciones patológicas características como placas seniles extracelulares insolubles de fibras A β y nudos intracelulares de neurofibrillas (NTFs) de proteína Tau hiperfosforilada, llevan a una subsecuente activación de cascadas neurotóxicas que acaban en disfunción neuronal y muerte celular (66). Se sabe que otros factores como la pérdida de sinapsis (receptores y proteínas) (67) y la neuroinflamación (68) e inclusive infecciones previas (69) influyen y perpetúan a largo plazo la enfermedad, confiriéndole su curso crónico.

La leptina regula el peso corporal, la alimentación y homeostasis de la energía, también participa en la función inmune, en el control de la presión, la pubertad, reproducción y embarazo, y se ha asociado con algunos cánceres y enfermedades psiquiátricas, aunque en estas últimas el vínculo no es muy claro todavía (70). Se sabe que sus funciones en el hipocampo ayudan al aprendizaje, potencian la memoria a largo plazo y regulan la excitabilidad neuronal (9). La ghrelina juega un papel no solo como modulador de la secreción de hormona del crecimiento y el apetito, pero fundamentalmente como un factor de neuroplasticidad, crecimiento y supervivencia en el SNC. Sus asociaciones incluyen el aprendizaje, memoria, ansiedad, depresión y se ha estudiado como neuroprotector. Este último ha sido demostrado por diferentes grupos en diferentes modelos experimentales de isquemia (71), trauma cráneo encefálico (71), lesiones medulares, ELA, epilepsia, Alzheimer y Parkinson (21). La adiponectina se ha documentado que ejerce funciones en el sistema inmune innato y adaptativo, tiene efectos anti inflamatorios y anti apoptóticos en ciertas líneas celulares y que tiene una función sensibilizante para la insulina. En el hígado incrementa la oxidación de ácidos grasos y reduce la síntesis de glucosa (25). También hay evidencia de su papel como neuroprotector en sinucleopatías como la EP y la demencia por cuerpos de Lewy, al disminuir la agregación de alfa sinucleína, su fosforilación y liberación.(26) Se le atribuye a la resistina el aumento de la resistencia a la insulina, y una asociación clara con la inflamación. En este último caso se encuentra aumentado en ciertas patologías como aterosclerosis, artritis, diabetes, hígado graso no alcohólico y enfermedad de Crohn (28). Sin embargo se ha estudiado como neuroprotector en la EP (29) y la EA (30).

Hay evidencia que la leptina, ghrelina, adiponectina y resistina juegan un papel importante en los procesos patológicos del SNC: la asociación entre adipoquinas y trastornos mentales como depresión, anorexia, bulimia, (27) y delirium (13), en la fisiopatología del ECV isquémico, epilepsia, , migraña (72), enfermedad de Huntington (12), gastroparesia en EP (22, 73) y la EA (8, 10, 11). A pesar de que se sabe la función neuroprotectora de la leptina, ghrelina, adiponectina y resistina (21, 23, 24, 74) y se ha documentado que existen alteraciones en sus concentraciones en el contexto de neurodegeneración (75-77) no se ha profundizado su relación con las características clínicas de los pacientes de EA y EP ni su posible aplicación como biomarcador y herramienta de intervención, seguimiento y rehabilitación.

Conclusiones:

No aplica

Metodología:

La población serán pacientes diagnosticados con EP y EA que consultan a dos instituciones de atención especializada neurológica y psiquiátrica de la ciudad de Pereira. Se solicitará autorización a las instituciones para tener acceso a los pacientes y la historia clínica. Se incluirán a los pacientes que hayan tenido seguimiento y tratamiento por lo menos dos años y que acepten participar en todas las pruebas del estudio previo consentimiento informado y en caso de que no se encuentren en condición de aceptarlo, se solicitará su familiar o acompañante responsable diligenciar el consentimiento informado. Se excluirán a los pacientes por defunción, retiro voluntario de la investigación y en los casos en que no haya posibilidad de seguimiento durante el curso de la investigación. El estudio será sometido para aprobación por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira y según, la resolución 008430 de 1993 este corresponde a un estudio con riesgo mínimo y se realizará bajo lo estipulado en la declaración de Helsinki.

Se cuantificarán los niveles plasmáticos actuales de 4 adipocinas (leptina, ghrelina, adiponectina y resistina), glucosa en sangre, cuadro hemático completo, perfil lipídico, urea en sangre, y se tomarán medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, perímetro abdominal). Se obtendrán 6 ml de sangre bajo asepsia y antisepsia adecuada en el lugar de residencia del paciente o en el control por el médico tratante y serán transportadas en cadena de frío hasta el laboratorio en el cuál serán procesadas. Todas las muestras sanguíneas serán tomadas a la primera hora de la mañana, de 7:00 am a 12:00 am, en condiciones de ayuno y almacenadas a -20°C. Se realizarán controles cada 3 y 6 meses de las diferentes variables mencionadas. Se tomará registro de cada evento adverso, cambio en el esquema de manejo y reporte de severidad de los síntomas. La información obtenida será diligenciada en un formato. Los niveles séricos de leptina, ghrelina, adiponectina y resistina serán determinadas mediante técnica ELISA usando un kit comercial disponible (DiasourceImmunoassaysSA, Leptin-EASIAKAP2281, Nivelles, Belgium; Sigma-Aldrich, GhrelinEIA Kit RAB0207-1KT; Sigma-Aldrich, Adiponectin ELISA Kit RAB0005-1KT; Sigma-Aldrich, Resistin ELISA Kit RAB0419-1KT).

Las variables clínicas serán correlacionadas / contrastadas con el estadio clínico del paciente, dado por la UK PDS Brain Bank Criteria en la enfermedad de Parkinson y el MMSE en la enfermedad de Alzheimer.

Se cuantificará la presión arterial (sistólica, diastólica y media) con la técnica auscultatoria, mediante un esfigmomanómetro (Welch Allyn Dual Shock). Se medirá posterior a 5 minutos de reposo, en posición Fowler, con las piernas extendidas, y se le pedirá al paciente guardar silencio mientras se realiza la toma. El índice de masa corporal será determinado con la talla y peso del paciente y el perímetro abdominal será cuantificado con una cinta métrica. Dicha medición se realizará en la residencia del paciente o en el consultorio donde se realice el control médico. Perfil lipídico, cuadro hemático completo, urea en sangre y glucosa sérica: los resultados de estas pruebas serán extraídos de la historia clínica del centro de salud que cada paciente tiene.

El seguimiento se realizará durante un año calendario y al finalizar se procesarán los datos en el paquete estadístico GraphPadPrism 5.0 y SPSS20. Se establecerán medidas de tendencia central y características basales de los pacientes, para establecer la asociación entre los biomarcadores y el estadio clínico dado por el UK PDS Brain Bank Criteria y el MMSE. Acorde al tipo de variable, se realizará la prueba paramétrica o no paramétrica correspondiente. Modelos de regresión logística multivariados serán utilizados para ajustar de acuerdo a la edad, IMC y género las variables que resulten significativas posterior al análisis bivariado entre los biomarcadores y las escalas. Una $p < 0.05$ será considerada significativa.

Resultados esperados:

Con este proyecto se espera:

- Contribuir con el conocimiento acerca del patrón de comportamiento fisiológico de las adipocinas durante el curso clínico de las enfermedades neurodegenerativas y destacar su posible utilidad para evaluar y orientar tratamiento acorde el progreso de la enfermedad.
- Establecer el papel de las adipocinas investigadas en el contexto de la EP y la EA, como una posible herramienta diagnóstica, como un método de tamizaje a población de riesgo, como un posible método de diagnóstico temprano, como herramienta terapéutica para evaluar la efectividad de una intervención y seguimiento clínico y como herramienta para investigación en diferentes campos de estudio de las END.

- Iniciar una línea de investigación en biomarcadores para enfermedades neurodegenerativas a la par que se consolidan las habilidades científicas y técnicas de los miembros del semillero SEFAN en el laboratorio y durante la recolección de muestras, amparados en la amplia experiencia del Grupo de Fisiología Celular y Aplicada acerca de las adipocinas, su funcionamiento en distintos tejidos y su medición en el laboratorio y en el ámbito clínico.

Impacto:

Ambiental: este proyecto no afectará el ambiente directamente, sin embargo, se realizará con el mínimo de recursos que puedan afectar al medio ambiente; aquellos que se usen serán correctamente dispuestos, reciclados, destruidos o reutilizados mediante protocolos para manejo de desechos.

Social: se busca generar conocimiento para el diagnóstico, estratificación clínica, tratamiento y seguimiento de un grupo poblacional cada año más grande.

Económico: se busca generar herramientas diagnósticas, para pronóstico y terapia que ayuden a disminuir la carga económica generada por enfermedades neurodegenerativas tanto por su curso natural como por su diagnóstico tardío.

Discusión:

No aplica, por tratarse de un proyecto no terminado.

Bibliografía:

1. Estrada-Bellmann MLR, Cantú-Brito, C., Martínez-Ramírez, D., Morales-Briceño, H., & Carlos-Ramírez, R. M. . Incidencia y determinantes de discinesias y fluctuaciones motoras en una cohorte multicéntrica retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. Arch Neurocién (Mex),18(2). 2013:78 - 81.
2. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. 2010;362(4):329-44.
3. Takeuchi Y, & Guevara, J. G. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO) Colombia Médica, 30(2), 74-81
1999.
4. Merello M. Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol, 47(5), 261-70
2008.
5. Organization WH. Neurological disorders: public health challenges: World Health Organization; 2006.
6. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. Neurobiology of aging. 2009;30(9):1483-9.
7. Gunstad J, Spitznagel MB, Keary TA, Glickman E, Alexander T, Karrer J, et al. Serum leptin levels are associated with cognitive function in older adults. Brain research. 2008;1230:233-6.
8. Giordano V, Peluso G, Iannuccelli M, Benatti P, Nicolai R, Calvani M. Systemic and brain metabolic dysfunction as a new paradigm for approaching Alzheimer's dementia. Neurochemical research. 2007;32(4-5):555-67.

9. Harvey J. Leptin: a diverse regulator of neuronal function. *Journal of neurochemistry*. 2007;100(2):307-13.
10. Davis C, Mudd J, Hawkins M. Neuroprotective effects of leptin in the context of obesity and metabolic disorders. *Neurobiology of disease*. 2014;72 Pt A:61-71.
11. Doherty GH. Obesity and the ageing brain: could leptin play a role in neurodegeneration? *Current gerontology and geriatrics research*. 2011;2011:708154.
12. Signore AP, Zhang F, Weng Z, Gao Y, Chen J. Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials. *Journal of neurochemistry*. 2008;106(5):1977-90.
13. Sanchez JC, Ospina JP, Gonzalez MI. Association between leptin and delirium in elderly inpatients. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:659-66.
14. Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. *Peptides*. 2006;27(6):1420-5.
15. Lu X-Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(6):648-52.
16. Li X-L, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 2002;113(3):607-15.
17. Westling S, Ahrén B, Träskman-Bendz L, Westrin Å. Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *Journal of affective disorders*. 2004;81(1):41-8.
18. Power DA, Noel J, Collins R, O'Neill D. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2000;12(2):167-70.
19. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiology*. 2002.
20. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005;59(2):189-93.
21. V dos Santos V, Rodrigues S, Lúcia A, C De Lima T, R de Barioglio S, Raisman-Vozari R, et al. Ghrelin as a neuroprotective and palliative agent in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(38):6773-90.
22. Unger MM, Moller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J Neurol*. 2011;258(6):982-90.
23. Bayliss JA, Andrews ZB. Ghrelin is neuroprotective in Parkinson's disease: molecular mechanisms of metabolic neuroprotection. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2013;4(1):25-36.
24. Andrews ZB, Erion D, Beiler R, Liu ZW, Abizaid A, Zigman J, et al. Ghrelin promotes and protects nigrostriatal dopamine function via a UCP2-dependent mitochondrial mechanism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(45):14057-65.
25. Andrade-Oliveira V, Camara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as Drug Targets in Diabetes and Underlying Disturbances. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:681612.
26. Sekiyama K, Waragai M, Akatsu H, Sugama S, Takenouchi T, Takamatsu Y, et al. Disease-Modifying Effect of Adiponectin in Model of alpha-Synucleinopathies. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014;1(7):479-89.
27. Wedrychowicz A, Zajac A, Pilecki M, Koscielniak B, Tomasik PJ. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World journal of psychiatry*. 2014;4(4):103-11.

28. Pang S, Le Y. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(1):29-34.
29. Lu DY, Chen JH, Tan TW, Huang CY, Yeh WL, Hsu HC. Resistin protects against 6-hydroxydopamine-induced cell death in dopaminergic-like MES23.5 cells. *Journal of cellular physiology*. 2013;228(3):563-71.
30. Liu J, Chi N, Chen H, Zhang J, Bian Y, Cui G, et al. Resistin protection against endogenous Abeta neuronal cytotoxicity from mitochondrial pathway. *Brain research*. 2013;1523:77-84.
31. Organization WH. *Dementia: a public health priority*: World Health Organization; 2012.
32. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(1):63-75. e2.
33. 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.
34. Wimo A, Prince MJ. *World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia*: Alzheimer's Disease International; 2010.
35. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(13):1583-90.
36. Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storm MV, Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;28(3):311-8.
37. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2004;1(2):182-8.
38. Parimisetty A, Dorsemans A-C, Awada R, Ravanan P, Diotel N, d'Hellencourt CL. Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors—an emerging frontier in the neurodegenerative research. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):1.
39. Schapira AH. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Current opinion in neurology*. 2013;26(4):395-400.
40. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
41. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. 2014.
42. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 1986;1(1):27-32.
43. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 18E Vol 2 EB*: McGraw Hill Professional; 2012.
44. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of disease*. 2012;46(3):527-52.
45. Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, et al. Parkinson's disease--the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's disease*. 2013;3(1):1-11.
46. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(6):1022-31.
47. Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(3):406-12.
48. Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*. 2014;27(4):434-41.

49. Rao G. Does This Patient Have Parkinson Disease? *Jama*. 2003;289(3):347.
50. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet*. 2011;94(6):749-55.
51. Seibyl J, Jennings D, Tabamo R, Marek K. The role of neuroimaging in the early diagnosis and evaluation of Parkinson's disease. *Minerva medica*. 2005;96(5):353-64.
52. Eckert T, Eidelberg D. Neuroimaging and therapeutics in movement disorders. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2005;2(2):361-71.
53. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Movement Disorders*. 2003;18(5):467-86.
54. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*.
55. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Experimental neurobiology*. 2013;22(1):11-7.
56. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science*. 2015;349(6248):1255555.
57. Herva ME, Spillantini MG. Parkinson's disease as a member of Prion-like disorders. *Virus research*. 2014.
58. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
59. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift Psychiatrie*. 1907;64:146-8.
60. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiology of aging*. 1998;19(3):173-89.
61. Cummings JL. Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(1):56-67.
62. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, et al. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurología Argentina*. 2011;3(2):120-37.
63. Cummings JL, Dubois B, Molinuevo JL, Scheltens P. International Work Group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Medical Clinics of North America*. 2013;97(3):363-8.
64. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
65. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015.
66. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*. 2012;65:329-52.
67. Medeiros R, Kitazawa M, Caccamo A, Baglietto-Vargas D, Estrada-Hernandez T, Cribbs DH, et al. Loss of Muscarinic M(1) Receptor Exacerbates Alzheimer's Disease-Like Pathology and Cognitive Decline. *The American Journal of Pathology*. 2011;179(2):980-91.
68. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2015;16(6):358-72.

69. Lim SL, Rodriguez-Ortiz CJ, Kitazawa M. Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect.* 2015.
70. Sánchez JC. Perfil fisiológico de la leptina. *Colombia Médica.* 2005;36(1):50-9.
71. Kenny R, Cai G, Bayliss JA, Clarke M, Choo YL, Miller AA, et al. Endogenous ghrelin's role in hippocampal neuroprotection after global cerebral ischemia: does endogenous ghrelin protect against global stroke? *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2013;304(11):R980-90.
72. Duarte H, Teixeira AL, Rocha NP, Domingues RB. Increased serum levels of adiponectin in migraine. *Journal of the neurological sciences.* 2014;342(1):186-8.
73. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2014;29(1):23-32.
74. Frago LM, Baquedano E, Argente J, Chowen JA. Neuroprotective actions of ghrelin and growth hormone secretagogues. *Frontiers in molecular neuroscience.* 2011;4:23.
75. Fiszer U, Michalowska M, Baranowska B, Wolinska-Witort E, Jeske W, Jethon M, et al. Leptin and ghrelin concentrations and weight loss in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica.* 2010;121(4):230-6.
76. Cassani E, Canello R, Cavanna F, Maestrini S, Di Blasio AM, Liuzzi A, et al. Serum adiponectin levels in advanced-stage Parkinson's disease patients. *Parkinson's disease.* 2011;2011:624764.
77. Rothman SM, Griffioen KJ, Fishbein KW, Spencer RG, Makrogiannis S, Cong WN, et al. Metabolic abnormalities and hypoleptinemia in alpha-synuclein A53T mutant mice. *Neurobiology of aging.* 2014;35(5):1153-61.