



## ORIGINAL

# Cuando el Silicio Transmuta en Oro<sup>1</sup>

## *When silicon transmutes in gold*

Francisco José Sánchez-Muniz<sup>1</sup>, María José González-Muñoz<sup>2</sup>, Adrián Macho-González<sup>1</sup>, Juana Benedí<sup>3</sup>, Alba Garcimartín<sup>3</sup>, Elvira López-Oliva<sup>4</sup>, Jorge A. Santos-López<sup>3</sup>, Sara Bastida<sup>1</sup>, en representación del grupo AFUSAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias Biomédicas, Unidad Docente de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>4</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>5</sup> The AFUSAN Research Group. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid 28040, Spain

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [frasan@ucm.es](mailto:frasan@ucm.es) (Francisco J. Sánchez-Muniz).

Recibido el 25 de octubre de 2019; aceptado el 22 de noviembre de 2019.

### Cómo citar este artículo:

Sánchez-Muniz FJ, González-Muñoz MJ, Macho-González A, Benedí J, Garcimartín A, López-Oliva E, Santos-López JA, Bastida S, AFUSAN Research Group. Cuando el Silicio Transmuta en Oro. JONNPR. 2020;5(2):187-96. DOI: 10.19230/jonnpr.3342

### How to cite this paper:

Sánchez-Muniz FJ, González-Muñoz MJ, Macho-González A, Benedí J, Garcimartín A, López-Oliva E, Santos-López JA, Bastida S, AFUSAN Research Group. When silicon transmutes in gold. JONNPR. 2020;5(2):187-96. DOI: 10.19230/jonnpr.3342



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

## Resumen

Este trabajo describe las virtudes de una investigación centrada en el silicio, uno de los ingredientes más importantes pero menos conocidos de la cerveza, y su acción protectora a nivel neurodegenerativo. Entre los varios factores que contribuyen a la inducción y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, se encuentra el aluminio el cual tiende a concentrarse en el cerebro e inducir, entre otros mecanismos,

<sup>1</sup> Este trabajo fue galardonado con el primer premio del World Championship-2019 en Alzheimer



---

alteraciones prooxidantes e inflamatorias. El silicio al bloquear esos efectos negativos, se convierte en un ingrediente estrella, que en términos alquimistas sugiere que puede transmutar en oro.

#### Palabras clave

cerveza, enfermedad de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas, estrés oxidativo, estrés inflamatorio, silicio

#### Abstract

This article describes the virtues of a research focused on silicon, one of the most important but least known ingredients in beer, and its protective action at the neurodegenerative level. Among the various factors contributing to the Alzheimer's disease induction and development, aluminum, by concentrating in brain induces, among other mechanisms, pro-oxidant and inflammatory disorders. Silicon, by blocking these negative effects, becomes a star ingredient, which in alchemist terms suggests that has the property to transmute into gold.

#### Keywords

Alzheimer's disease, inflammation, neurodegeneration, oxidation, silicon

Este trabajo hace especial mención y discusión de algunos resultados del grupo AFUSAN que dirige el Prof. Sánchez-Muniz y que recoge la publicación de González-Muñoz MJ, Garcimartín A, Meseguer I, Mateos-Vega CJ, Orellana JM, Peña-Fernández A, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain. *J Alzheimer Dis* 2017; 56(3): 917-927. Dicha publicación fue seleccionada por International Agency for Standards and Ratings a nivel internacional entre 5656 nominaciones de 94 países escrutados para el World Championship-2019 en Alzheimer Disease (Nutrition and Food Science) según consta en un certificado de fecha 17 de Agosto de 2019 de esta entidad (referencia No.: Q-8279117082019FJSM). La International Agency for Standards and Ratings informó que el profesor. Francisco José Sánchez Muniz, afiliado a la Universidad Complutense de Madrid había ganado el World Championship-2019 en Alzheimers Disease (Nutrition and Food Science) y certificó que le concedía el "Fellow, Directorate of Alzheimer Disease, IASR (lifetime Member)" a raíz de sus contribuciones científicas. Además en el certificado se reconoce al Prof. Sánchez-Muniz entre los 500 expertos del mundo más influyentes en el campo de los alimentos funcionales, salud y nutrición del año 2019.



Poder contribuir en JONNPR a la difusión de una investigación y sus resultados, no tiene otra mira que resaltar que la propia investigación es un ente vivo que medra y premia a los que apuestan por ella. No obstante, los éxitos en investigación son perecederos, fútiles y obligan a no dormirse en los laureles como ya recalcábamos hace tiempo<sup>(1)</sup>. En Julio de 2019 llega la noticia que la Agencia Internacional de Normas y Calificaciones (International Agency for Standards and Ratings at international level) ha sometido a revisión publicaciones de todo el mundo y de entre más de cinco mil trabajos de casi cien países ha seleccionado el trabajo de Sánchez-Muniz y su equipo publicado en *Journal Alzheimers' Disease*<sup>(2)</sup> como uno de los trabajos más influyentes y le concede el Award World Championship-2019 in Alzheimer's Disease (Nutrition and Food Science). Ese premio se anuncia en JONNPR y medios (Sociedad Española de la Nutrición, Tribuna Complutense, etc.) méritos, a lo que no queda más que ser agradecido.

A continuación se comentan algunos aspectos centrales de un mineral del que en términos de salud poco más es conocido que su función a nivel óseo y de las articulaciones y que cuando es inhalado produce silicosis<sup>(3)</sup>.

Una de las bebidas de consumo más extendido a nivel mundial es la cerveza. En algunos países centroeuropeos, como Chequia, el consumo alcanza más de 150 L/por habitante y año, lo que supone una ingesta media diaria de 420 mL, casi una lata y un tercio cada día<sup>(4)</sup>. Teniendo en cuenta que tanto niños como embarazadas (y lactantes) no toman o no deben tomar cerveza, la cantidad se incrementa a niveles nada despreciables.

Hace solo unos meses publicábamos en la revista "Nutrients" una revisión sobre diferentes aspectos de salud relacionados con la cerveza, bebida que a todas luces junto al vino, consumidos en cantidades moderadas y formando parte de la comida, son considerados actualmente constituyentes obligados de la Dieta Mediterránea<sup>(5)</sup>.

Esta bebida compleja, con un fondo amargo suave, ha tenido la virtud de conquistar muchos mercados y de ser capaz de "maridar" con muchos otros alimentos de sabores diversos que se extienden desde el más amargo y picante de algunos vegetales y especias, al ácido del limón que se añade a las comidas o al dulce de algunas carnes o al "fangoso" de ciertos pescados y mariscos. En ocasiones especiales, la cerveza deja de ser clara y se convierte en tostada o incluso negra con matices dulces o amargos del café. No es como vemos la cerveza una entidad sencilla, ya que existen multitud de ellas (pale lager, bock, dunkel, helles, oktoberfestbier/märzen, pilsner, etc.) que difieren por el tipo de fermentación y por el contenido y tipo de malta, alcohol, polifenoles, etc.<sup>(5)</sup>.



Muchos son los componentes de la cerveza de los que hay existe evidencia científica de sus efectos positivos sobre la salud. Entre ellos destacan los compuestos fenólicos (p.ej. quercetinas), pero en particular el Xantohumol, un polifenol que, aunque no se encuentra en cantidades muy elevadas, ejerce efectos antioxidantes y antiapoptóticos y protectores contra la enfermedad de Alzheimer<sup>(6,7)</sup>. Estos compuestos fenólicos son aportados fundamentalmente por el lúpulo, ingrediente obligado de la cerveza que contribuye entre otros aspectos a sus propiedades organolépticas<sup>(5)</sup>.

También es destacable como bebida su nivel de folatos (20-25 µg folato/330 mL), vitamina de reconocido papel en muy diversas funciones entra las que destaca su papel en el metabolismo de la metionina/homocisteína, la formación de ácidos nucleicos (purinas y pirimidinas)<sup>(8)</sup>, y los efectos epigenéticos relacionados con la metilación del DNA y las histonas<sup>(9)</sup>. Pero sobre todo, principalmente a raíz de algunos estudios recientes, debemos destacar entre los componentes de la cerveza al silicio, un compuesto cuyas propiedades son poco conocidas<sup>(3)</sup> y al que nos referiremos más extensamente en este artículo.

Dado que ningún alimento es perfecto, y mirando la otra cara de la moneda, se encuentra en la cerveza el etanol, un componente nutricional controvertido que se origina en la fermentación de la malta, hidrato de carbono de procedencia variada (normalmente cebada, trigo o mezcla de los dos), al que en concentraciones moderadas se le han atribuido propiedades positivas para la salud tales como activador y promotor de la producción de jugos gástricos, modulador/elevador de la concentración de los niveles de colesterol transportado por la lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), reductor de la actividad plaquetaria, etc., pero que a partir de cantidades moderadamente elevadas, pierde su protección incrementando los niveles en sangre de triglicéridos, de presión arterial<sup>(10,11)</sup> y de lo que parece aún más grave produciendo intoxicación hepática con acúmulo de grasa (hígado graso alcohólico) y acción lesiva del acetaldehído que conduce a cirrosis<sup>(11,12)</sup>. Este aspecto se agrava en individuos donde la producción de enzimas que contribuyen a la metabolización de alcohol no está balanceada. Así aquellos individuos con alta actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) y/o del citocromo P450 (isoenzima CYP2E1) y bajos niveles de acetaldehído-deshidrogenasa (ADLH) tienden a acumular acetaldehído en hígado produciendo una modificación en el perfil celular hepático con aparición de macrófagos pro-inflamatorios y células estrelladas<sup>(12)</sup>.

Si bien la mayor parte de las cervezas que se consumen tiene un contenido reducido de alcohol de 4 a 6% v/v (3,2-4,8g/100 mL de etanol), existen en el mercado cervezas con altas graduación alcohólicas (hasta 15% v/v, 12 g/100 mL)<sup>(5)</sup>. Esto implicaría que en supuesto de



consumir dos latas de cervezas (2/3 de litro), el consumo de alcohol estaría comprendido la mayoría de las veces entre 20 y 25 g pero podía llegar a más de 60 g si se ingieren cervezas de muy alta graduación. Debe recordarse que el consumo mantenido durante 10 años de más de 20 g diarios de alcohol en varones y de más de 10 g de alcohol en mujeres incrementa marcadamente el riesgo de cirrosis<sup>(12)</sup>.

Volviendo al silicio, recordar que es un mineral de número atómico 14, con peso atómico aproximado 28 y que se tiene propiedades comunes con el carbono (p.ej. tener valencia 4). Como curiosidad señalar que fue descubierto por Jöns Jakob Berzelius en 1823 y que su nombre actual (en inglés) “silicon” se lo dio el químico escocés Thomas Thomson a partir de las palabras silicium y carbón. Los compuestos en los que se encuentran silicio son muy variados pudiendo citarse entre otros al óxido silícico, al ácido ortosilícico, a los silicatos y a las siliconas.

El silicio y la posibilidad de purificarlo hasta niveles impensables (prácticamente del 100%), ha marcado un hito en la tecnología actual formando parte obligada de chips y otros componentes electrónicos que han implicado que el silicio y los minerales donde se encuentra hayan sido los más utilizados en la historia de la humanidad. Así hasta la fecha se han construido con silicio trillones de componentes utilizados en equipos informáticos y que a las últimas décadas del siglo XX y primeras del XXI se las ha denominado “Silicon Age” y que uno los lugares en el mundo más emblemáticos en el campo de la informática e investigación recibe el nombre de “Silicon Valley”.

Pero es en el campo de la salud, donde el silicio ha traspasado nuevas fronteras. Este micronutriente que se encuentra en cantidades de 1 a 2 g en el cuerpo de un humano adulto, además de ser un componente obligado de la cerveza (aprox. 2 mg/100 mL) es altamente desconocido<sup>(3,5)</sup>. La Tabla 1 resume algunos aspectos centrales sobre las fuentes dietéticas del silicio, sus ingestas de referencia, funciones, y alteraciones producidas por su deficiencia o exceso.



**Tabla 1.** Fuentes dietéticas, ingestas de referencia, cinética, funciones, deficiencias y toxicidad del Silicio

Fuentes dietéticas	Granos no refinados, cereales (p.ej. trigo, cebada o maíz), raíces, soja, goma guar, y preparaciones de pectina. Cerveza como fuente líquida con mayor concentración. Café y plátanos.
Ingestas dietéticas de referencia	Intervalo de ingesta normal en los países occidentales : 20-50 µg/día Hasta 200 µg/día en los países orientales. No se han establecido las AI ni los DRI.
Cinética y metabolismo	La absorción depende de la cantidad y de la biodisponibilidad del tipo de silicio de la dieta: de los alimentos (50%), silicatos insolubles (1-3%). La distribución en sangre y tejidos se hace de forma "libre" como monómero no disociado de ácido silícico, sin utilizar transportador en plasma. La homeostasis depende de la absorción. Aproximadamente el 90% de lo absorbido se elimina por vía urinaria.
Funciones fisiológicas	Estructural. Incluido en mucopolisacáridos, elastina y colágeno. Necesario para la actividad prolilhidroxilasa. Biosíntesis del cartilago y hueso. ¿Inmunomodulador? ¿Regulador del metabolismo lipoproteico? ¿Disminuye el acúmulo de aluminio en cerebro?
Deficiencia	Alteraciones metabólicas en tejido conectivo y hueso. Incremento de la incidencia de CVD (aterosclerosis). ¿Posible papel en la prevención del hígado graso no alcohólico?
Toxicity	No toxico por vía oral. Induce silicosis por inhalación.

AI, ingestas adecuadas; CVD, enfermedades cardiovasculares; DRI, ingestas dietéticas de referencia. Modificado de Navarro Alarcón and Gil Hernández<sup>(3)</sup>.

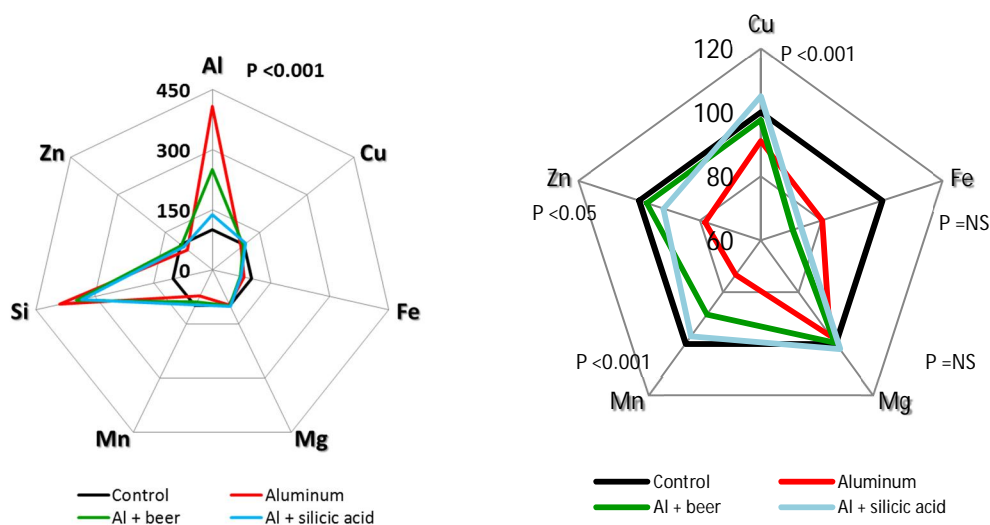
Muy desconocidos son otros aspectos de salud entre los que nos gustaría destacar su acción inmunomoduladora<sup>(13)</sup>, y su papel a nivel digestivo<sup>(14)</sup>, cardiovascular<sup>(15)</sup> y neurocerebral<sup>(5)</sup>. Respecto a estos dos últimos, el grupo AFUSAN (acrónimo de ALimentación Funcional, SALud y Nutrición) ha obtenido resultados muy prometedores en el campo de la investigación cardiovascular<sup>(15,16)</sup> y cerebrovascular<sup>(2,5,17,18)</sup>.

El silicio "per se" o como componente de la cerveza va a actuar como quelante<sup>(19)</sup> de un elemento relativamente inerte, el aluminio, pero que se convierte en un prooxidante, el radical superóxido semireducido de aluminio ( $\text{AlO}_2^{2+}$ )<sup>(20)</sup>, habiéndose relacionado su papel tóxico con la enfermedad de Alzheimer y con otras alteraciones en el sistema nervioso central<sup>(5,20,21)</sup> debido a su acción a varios niveles con reducción de los niveles de acetilcolina a nivel cortical y formación de ovillos neurofibrilares a través de promover la expresión de la proteína precursora amiloide (APP)<sup>(5,20,21)</sup>. El aluminio induce además un desbalance de minerales a nivel cerebral, algunos de los cuales se encuentran implicados como co-enzimas o mediando la expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido-dismutasa, catalasa, glutatión-reductasa, glutatión-peroxidasa<sup>(2,5)</sup> que participan disminuyendo la carga de radicales libres en el cerebro. Es por





ello que fruto de la intoxicación con nitrato de aluminio, se produce estrés oxidativo que incrementa el contenido de metabolitos oxidados (p.ej. sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico o TBARS y malondialdehído) y por ende del proceso inflamatorio con formación de compuestos como el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ )<sup>(2,17)</sup>. Cuando los ratones son intoxicados de forma crónica (durante tres meses) con nitrato de aluminio, pero a la vez reciben cerveza de baja graduación alcohólica (5% v/v) o el silicio que contiene dicha bebida, se reduce de forma marcada tanto el estrés oxidativo como inflamatorio, llegando en algunos casos a niveles similares a los de ratones basales que no fueron intoxicados con aluminio. Un estudio pormenorizado del contenido mineral del cerebro de estos ratones (Figura 1) muestra que la intoxicación con aluminio eleva marcadamente el contenido de aluminio en cerebro, pero que dicho contenido se reduce cuando los animales reciben conjuntamente nitrato de aluminio y silicio en forma de ácido ortosilícico (panel A, figura 1).



**Figura 1.** Modificación del contenido cerebral de algunos minerales en ratones administrados con agua (control) con nitrato de aluminio (Aluminum), con nitrato de aluminio + cerveza (Al + beer) y con nitrato de aluminio más ácido (Al + silicic acid). **Panel A:** Silicio (Si) y aluminio (Al). **Panel B:** Cobre (Cu), Zinc (Zn), Hierro (Fe), Manganeseo (Mn) y Magnesio (Mg). Las concentraciones de los minerales se han relativizado al valor 100 del grupo control (barra negra). Se señalan las probabilidades globales significativas (P) del tratamiento. Gráficas originales previamente no publicadas

Una mirada a otros elementos minerales en el cerebro de los ratones muestra cómo el cobre, el cinc y el manganeseo cambian marcada y significativamente; así se reducen con la



intoxicación aluminica (lote Aluminio) respecto a no intoxicados que beben agua (lote control) (Figura 1, panel B). Dichos niveles se recuperan parcial o casi totalmente en los cerebros de los ratones intoxicados con aluminio pero que reciben silicio como ácido ortosilícico o en forma de cerveza<sup>(2)</sup>.

Como puede verse, esta investigación en silicio y en uno de los alimentos que contiene más silicio -la cerveza-, abre puertas de discusión y estudio en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, tanto a nivel de prevención como de tratamiento.

Nuestro equipo ha conseguido también resultados interesantes en estudios similares con cerveza sin alcohol<sup>(18)</sup>, aunque no estamos nada más que al principio, restando lo más importante: conocer los efectos del consumo moderado de esta bebida singular sobre el cerebro humano y en particular sobre las patologías más prevalentes de este órgano<sup>(22,23)</sup>. Puede afirmarse en términos alquimistas, que un equipo y por el esfuerzo de unos cuantos ha transmutado el silicio de la cerveza en oro.

## Agradecimientos

Parte de la investigación y difusión de los resultados se ha subvencionado con el proyecto Santander-UCM, Proyecto PR75/18-21603.

## Referencias

1. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. And still they say that fish is expensive [Y aún dicen que el pescado es caro]. *JONNPR* 2016; 1(7): 239-243.
2. González-Muñoz MJ, Garcimartín A, Meseguer I, Mateos-Vega CJ, Orellana JM, Peña-Fernández A, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain. *J Alzheimer Dis* 2017; 56(3): 917-927.
3. Navarro Alarcón M, Gil Hernández F. Selenio, manganeso, cromo, molibdeno, yodo y otros oligoelementos minoritarios. En Gil A (ed.). *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2017; pp. 545-575.
4. Kirin Holding Company. Global beer consumption by country in 2016. 2017. Available online: [www.kirinholdings.co.jp/english/news/2017/1221\\_01.html](http://www.kirinholdings.co.jp/english/news/2017/1221_01.html) (accessed on 1 May 2019).





5. Sánchez-Muniz FJ, Macho González A, Garcimartín A, Santos López JA, Benedí J, Bastida S, González-Muñoz MJ. The nutritional components of beer and its relationship with neurodegeneration and Alzheimer disease. *Nutrients* 2019; 11(7): pii E1558.
6. De Keukeliere D, De Cooman L, Rong H, Heyerick A, Kalita J, Milligan SR. Functional properties of hop polyphenols. *Basic Life Sci* 199; 66: 739-760.
7. Huang X, Wang J, Chen X, Liu P, Wang S, Song F, Ahang Z, Zhu F, Huang X, Liu J et al. The prenylflavonoid xanthohumol reduces Alzheimer-like changes and modulates multiple pathogenic molecular pathways in the neuro2a/APPswe cell model of AD. *Front Pharmacol* 2018; 9: 199.
8. Alonso Aperte E, Varela Mosquera G. Ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. En: Gil A. (ed.). *Tratado de nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Vol 1.* Panamericana, Buenos Aires, 2010, pp.525-546.
9. Lorite Mingot D, Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Epigenetic effects of the pregnancy Mediterranean diet-adherence on the offspring metabolic syndrome markers. *J Physiol Biochem* 2017; 73(4): 495-510.
10. Sánchez de Medina Contreras F. Metabolismo del alcohol y de otros componentes de los alimentos. En: Gil A. (ed.). *Tratado de nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Vol 1.* Panamericana, Buenos Aires, 2010, pp.735-747.
11. Wang F, Zhang YJ, Zhou Y, Li Y, Zhou T, Zheng J, Zhang JJ, Li S, Zu DP, Li HB. Effects of beverages on alcohol metabolism: Potential health benefits and harmful impacts: *Int J Mol Sci* 2016; 17(3): 354.
12. Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E. Metabolismo del alcohol. En Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E. (eds.). *Nutrición molecular.* McGraw Hill education, Mexico, 2015, pp. 179-188.
13. Jurkić, Cepanec, Pavelić Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutr Metab (Lond)*. 2013; 10: 2.
14. Peña A, Meseguer I, González-Muñoz MJ. Influencia del consumo moderado de cerveza sobre la toxicocinética del aluminio. Estudio agudo. *Nutr Hosp* 2007; 22: 371-376.
15. Garcimartín A, Santos-Lopez JA, Bastida S, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Silicon enriched restructures pork affects the lipoprotein profile, VLDL oxidation, and LDL receptor gene expression in aged rats fed an atherogenic diet. *J Nutr* 2015; 145(9): 2039-2045.



16. Santos-López JA, Garcimartín A, Merino P, López-Oliva ME, Bastida S, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Effects of silicon vs. hydroxytyrosol-enriched restructured pork on liver oxidation status of aged rats fed high-saturated/high-cholesterol diet. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147469.
17. González-Muñoz MJ, Peña A, Meseguer MI. Role of beer as a possible protective factor in preventing Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 49-56.
18. Merino P, Santos-López JA, Mateos C, Meseguer I, Garcimartin A, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Benedí J, González-Muñoz MJ. Effects of nonalcoholic beer and its components silicon and hops in brain damage caused by aluminum intake. *Food Chem Toxicol* 2018; 118: 784-794.
19. Granero S, Vicente M, Aguilar V, Martínez-Para MC, Domingo JL. Effects of beer as a source of dietary silicon on aluminium absorption and retention in mice. *Trace Elem Electrol* 2004; 21: 28-32.
20. Exley, C. The aluminium-amyloid cascade hypothesis and Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2005; 38: 225-234.
21. Bolognin, S.; Messori, L.; Zatta, P. Metal ion physiopathology in neurodegenerative disorders. *Neuromol Med* 2009; 11: 223-238.
22. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther* 2016; 30: 23.
23. World Health Organization (WHO). Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines; WHO: Geneva, Switzerland.