

EFEITOS DA HIPERCOLESTEROLEMIA SOBRE AS DESORDENS NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS À INTEGRIDADE DO HIPOCAMPO

(Effects of hypercholesterolemia on neurological disorders associated with the integrity of hippocampus)

Evandro Moreira de Almeida; Hugo Jefferson Ferreira;
Carolina Melo de Souza*

Universidade Christus (UNICHRISTUS), Núcleo de Estudos sobre Memória e Doenças Relacionadas (NEMEDOR), Fortaleza, CE, Brasil.

RESUMO

O colesterol é um componente lipofílico essencial para o organismo, devido a suas diversas funcionalidades, como participação na síntese de vitamina D, metabolismo de hormônios esteroides e sexuais, auxilia na absorção de vitaminas lipossolúveis; além disso, participa da manutenção da fluidez e da permeabilidade da membrana plasmática. Esta função é extremamente importante, para regularizar o potencial de ação e consequente plasticidade sináptica. No entanto, níveis elevados de colesterol, decorrente de uma dieta hiperlipidêmica, ou devido a uma disfunção genética está relacionado com diversas patologias cardiovasculares e metabólicas, como Diabetes. Além disso, altos níveis de colesterol participam da fisiopatologia de neuropatias, como Alzheimer e Parkinson. Levando em consideração que algumas neuropatias possuem como um dos eventos as alterações hipocâmpais, este trabalho objetivou investigar, através de revisão da literatura, utilizando ensaios pré-clínicos, a possível relação entre a hipercolesterolemia, o hipocampo e a fisiopatologia de desordens neurológicas. Buscou-se informações em fevereiro de 2018, nas bases de dados Pubmed e Lilacs, utilizando-se os descritores: “hypercholesterolemia” e “hippocampus”. Utilizou-se como critérios de inclusão: trabalhos pré-clínicos (entre 2013 e 2017) em idioma inglês. Foram critério de exclusão: artigos de revisão, sem haver uma relação com a hipercolesterolemia e as desordens neurológicas e o hipocampo. O aumento de colesterol sérico foi associado, tanto às alterações bioquímicas, destacando-se estresse oxidativo, inflamação e metabolismo da proteína amiloide, quanto aos processos neurodegenerativos a nível hipocâmpal. Além disto, foi observado que fármacos que modulam os níveis de colesterol sérico também influenciaram a cognição e a integridade hipocâmpal. Estudos pré-clínicos indicam que o hipocampo apresentou suscetibilidade à hipercolesterolemia. Portanto, a hipercolesterolemia pode contribuir para desordens neurológicas com alterações hipocâmpais.

*Endereço para correspondência:
carolbio31@gmail.com

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, hipocampo, doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT

Cholesterol is a lipophilic component essential for the body due to its diverse functionalities, such as participation in vitamin D synthesis, metabolism of steroids and sex hormones, help in the absorption of fat soluble vitamins, besides participating in the maintenance of the fluidity and permeability of plasma membrane. This function is extremely important to regularize the action potential and the consequent synaptic plasticity. However, high cholesterol levels due to a hyperlipidemic diet or genetic dysfunction are related to various cardiovascular and metabolic pathologies, such as diabetes. In addition, elevated cholesterol levels participate in the pathophysiology of neuropathies, such as Alzheimer and Parkinson. Considering that some neuropathies have hippocampal alterations as one of the events, this study aimed to investigate the possible relationship between hypercholesterolemia, hippocampus and the pathophysiology of neurological disorders through a review of the literature using preclinical studies. During the month of February 2018, we searched the databases Pubmed and Lilacs, using "hypercholesterolemia" and "hippocampus". Inclusion criteria: Preclinical studies published between 2013 and 2017 were selected. Exclusion criteria: review articles, articles that did not correlate hypercholesterolemia with neurological disorders and hippocampus. Increased serum cholesterol was associated with biochemical changes, especially oxidative stress, inflammation and metabolism of the amyloid protein, as well as neurodegenerative processes at the hippocampus level. In addition, drugs that modulate serum cholesterol levels have also been found to influence cognition and hippocampal integrity. Preclinical studies indicate that the hippocampus was susceptible to hypercholesterolemia. Therefore, hypercholesterolemia may contribute to neurological disorders with hippocampal disorders.

Key-words: Hypercholesterolemia, hippocampus, neurodegenerative diseases.

INTRODUÇÃO

O colesterol é um componente lipofílico, tendo uma grande importância para a vida humana. Uma das razões que sustenta essa afirmativa, é o seu papel na síntese de vitamina D e no metabolismo de hormônios esteroides e sexuais (LECERF e LORGERIL, 2011). O colesterol é também um componente do sal biliar, que é usado na digestão, para facilitar a absorção de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K (DI CIAULA *et al.*, 2017). Devido à sua estrutura molecular, o colesterol participa da regulação da fluidez e da permeabilidade da membrana plasmática (SEGATTO *et al.*, 2014). Tais funcionalidades destacam-se no

sistema nervoso central (SNC), onde uma estrutura de membrana adequada é necessária para a propagação adequada do potencial de ação e consequente plasticidade sináptica (DIETSCHY e TURLEY, 2004).

O documento do Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico de 2016, determinado por cinco sociedades médicas brasileiras (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial e Sociedade Brasileira de Cardiologia) diz que um perfil lipídico para adultos >20 anos é considerado desejado, quando: colesterol total <190mg/dL (com e sem jejum), HDL >40 mg/dL (com e sem jejum) e LDL <130 mg/dL (com e sem jejum). A alteração nos níveis de colesterol, especificamente a hipercolesterolemia, geralmente resulta de fatores nutricionais, tais como a obesidade, Diabetes e hipertireoidismo e uma dieta rica em gorduras saturadas, combinadas ou não com uma predisposição mono ou poligênica (WANG, 2016). Tais alterações hereditárias ou adquiridas da homeostase do colesterol estão envolvidos de forma bem estabelecida na patogênese da aterosclerose e outras doenças cardiovasculares. Além disso, altos níveis de colesterol modificam o funcionamento do Sistema Nervoso (SN) e, por conseguinte, participam da fisiopatologia de neuropatias (SIMON *et al.*, 2007; LECIS e SEGATTO, 2014; DIAS *et al.*, 2015; APPLETON, 2017).

Com relação ao SN, o hipocampo desempenha um papel fundamental na aprendizagem e na formação e consolidação da memória e é uma região fundamental para a regulação da emoção, do medo, da ansiedade e do estresse (BARTSCH e WULFF, 2015). A investigação do papel do hipocampo tem sido fundamental para o estudo da memória em seres humanos e, nos últimos anos, a especialização regional e a organização das funções do hipocampo foram elucidadas em modelos experimentais e em doenças neurológicas e psiquiátricas humanas (GOEDERT *et al.*, 2011; ANAND e DHIKAV, 2012; BARTSCH, 2012; VIJAYAKUMAR e VIJAYAKUMAR, 2013; CALABRESI *et al.*, 2013; BARTSCH e WULFF, 2015; FLORES-CUADRADO *et al.*, 2016).

Portanto, levando em consideração que algumas neuropatias possuem como um dos eventos as alterações hipocampais, o objetivo deste trabalho foi investigar os estudos pré-clínicos, através de revisão da literatura, a possível relação entre a hipercolesterolemia, o hipocampo e a fisiopatologia de desordens neurológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o mês de fevereiro de 2018, foi realizada uma busca nas bases de dados Pubmed e Lilacs, utilizando os descritores: “hypercholesterolemia” e “hippocampus”. Critérios de inclusão: foram selecionados trabalhos pré-clínicos, publicados entre 2013 a 2017 e idioma inglês. Critério de exclusão: artigos de revisão, artigos que não relacionavam a hipercolesterolemia com desordens neurológicas e o hipocampo. Inicialmente, foram encontrados 26 artigos na base de dados Pubmed e 25 no Lilacs. Vinte e três estavam duplicados. Todos os trabalhos foram realizados em roedores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo de Moreira *et al.* (2014) demonstrou que camundongos com hipercolesterolemia (HC) apresentaram o desempenho da memória a curto prazo prejudicada, em comparação com o controle, sem perda da integridade da barreira hematoencefálica. Além disso, a HC promoveu aumento da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE); porém, não alterou a síntese de proteína precursora amiloide, como beta-secretase 1 (BACE-1) e nem os níveis de enzimas antioxidantes hipocampais.

Paul *et al.* (2017) observaram ratos que com colesterol elevado apresentaram prejuízo na memória de longo prazo, em comparação com os animais de controle; por outro lado, não observaram diferença significativa, em relação à memória de curto prazo. O mecanismo proposto envolveu uma disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a inflamação em várias partes do cérebro, incluindo o hipocampo. Em contradição ao trabalho de Moreira *et al.* (2014), o trabalho acima citado mostrou que as atividades da AChE no hipocampo de ratos hipercolesterolêmicos tinham 50% da sua atividade reduzida e houve uma interrupção significativa da funcionalidade da barreira hematoencefálica.

Utilizando o modelo animal transgênico Tg2576 da Doença de Alzheimer, Nizari *et al.* (2016) submeteram animais a uma dieta rica em gordura, durante a gestação e estudaram os descendentes aos 11 meses de idade. A dieta intensificou o depósito de placas β -Amiloide (β A) no cérebro.

Chen *et al.* (2016) exploraram o estágio inicial de HC induzida pelo consumo de uma dieta elevada em colesterol em camundongos. A dieta não promoveu prejuízo mnemônico, danos sinápticos ou neuronais. A dieta causou aumento da ativação de astrócitos

e da expressão de IL-1 β ; porém, sem modificações na micróglia e nas expressões de IL-6 e TNF- α no hipocampo. A dieta não alterou os níveis da proteína β A e nem de seu precursor. Entretanto, foram observados aumento de duas enzimas responsáveis pelo metabolismo da proteína β A, a enzima que degrada insulina (IDE) e a presenilina1 (PS1), no hipocampo de animais com HC.

O metabolito 27-hidroxicolesterol (27-OHC) também foi alvo de alguns estudos. Heverin e colaboradores (2014) relataram o comprometimento da memória em roedores, alimentados com ração rica em colesterol, mas não em animais mutantes, alimentados da mesma forma, mas sem a enzima CYP27A1 - que metaboliza o colesterol em 27-OHC. Esse estudo sugeriu que o 27-OHC intermediou os efeitos negativos do colesterol na memória.

Em outro trabalho, foi observado que coelhos alimentados com uma dieta rica em colesterol durante 11 semanas apresentavam um aumento significativo do metabolito 27-OHC no hipocampo e observaram uma neurodegeneração nas regiões C1, C2 e C3 do hipocampo, mas não atingindo o giro dentado. Outra alteração a nível hipocampal foi em relação aos receptores de estrogênio alpha e beta, que no hipocampo de coelhos hipercolesterolêmicos era atenuado. Outro achado foi a diminuição da proteína pós-sináptica PSD-95 (BROOKS, 2017).

Engel *et al.* (2016) analisaram a relação entre a hipercolesterolemia familiar (HF) e a depressão em ratos. Eles observaram que animais nocaute para receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDLr^{-/-}) de três meses de idade apresentaram um comportamento anedônico, expresso pela diminuição do consumo de sacarose e comportamento de tipo depressivo, indicado pelo aumento do tempo de imobilidade no teste de suspensão de calda, em comparação com animais selvagem. Os animais LDLr^{-/-} apresentaram também uma maior atividade dos dois tipos de monoaminoamida (A e B) a nível hipocampal.

De acordo com de Oliveira *et al.* (2014), a injeção intracerebroventricular aguda de peptídeo beta amiloide 1-40 (A β 1-40) em camundongos nocaute para receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDLr^{-/-}) promoveu aumento da atividade de acetilcolinesterase, da astrogliose, do estresse oxidativo e da permeabilidade vascular no hipocampo, em comparação com o efeito do peptídeo nos animais selvagens. Vale salientar que os animais LDLr^{-/-} apresentavam déficit de memória e aumento da permeabilidade à barreira hematoencefálica sem o tratamento com peptídeo beta amiloide 1-40, características intensificadas com a injeção do peptídeo.

A dieta rica em colesterol exacerbou a toxicidade induzida pelo ácido kainico (KANG *et al.*, 2015). A HC teve efeito pró-inflamatório e pró-oxidante, o que teria contribuído para a neurodegeneração hipocampal. No estudo de Sims-Robinson *et al.* (2016), o colesterol oxidado influenciou na disfunção lisossomal induzidas pelo Diabetes tipo 2 a nível hipocampal, através da desestabilização da membrana dos lisossomos.

Os efeitos de agentes farmacológicos com propriedades anti-lipidêmicas sobre o hipocampo têm sido investigados. De acordo com Reisi *et al.* (2014), a vitamina E preveniu a morte por apoptose no giro dentado hipocampal induzida por dieta com alto teor de colesterol. Entretanto, essa vitamina não alterou os níveis de colesterol sérico. A administração contínua de atorvastatina, promove déficits cognitivos e alteração na expressão da proteína sináptica syntaxina-1 α e na proteína de densidade pós-sináptica-95 (PSD95) sinaptofisina, em camundongos (SCHILLING *et al.*, 2014). O mesmo fármaco tem efeito antidepressivo, mediado pelo neurotransmissor serotonina (LUDKA *et al.*, 2014) e é neuroprotetor em cultura de neurônios hipocampais exposto à toxicidade por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (MASSARI *et al.*, 2016). A Sinvastatina aumenta a excitabilidade de neurônios de fatias de hipocampo de ratos dependentes fosfoinositideo 3-quinase (PI3K) (MÉTAIS *et al.*, 2015). O estudo de Zhang *et al.* (2016) demonstrou que a sinvastatina reverteu o estresse oxidativo no hipocampo, induzido por dieta aterogênica em coelho.

Madhavadas *et al.* (2015) investigaram que a combinação de um fármaco com propriedade anti-lipidêmica, o glicirrizina, com um composto antioxidante, a spirulina, melhorou o desempenho em teste de memória espacial em ratos com obesidade, induzida por glutamato monossódico. A combinação também diminuiu a atividade da acetilcolinesterase no hipocampo.

O potencial neuroprotetor de ameixas orientais (*Prunus salicina*) contra as consequências neuronais ocasionadas por uma dieta rica em colesterol foi analisado por Kuo *et al.* (2015). No trabalho, foi observado que o pó da ameixa normaliza, tanto o nível de colesterol sérico, quanto as modificações na expressão de genes relacionados com processos neurodegenerativos.

Os estudos apresentados sugeriram que uma disponibilidade equilibrada de colesterol é necessária para a função neuronal normal, a manutenção da morfologia celular e plasticidade sináptica. O aumento de colesterol no organismo foi relacionado com um aumento da inflamação, estresse oxidativo, neurodegeneração e déficits cognitivos.

Fármacos que modulam os níveis de colesterol sérico também influenciaram a cognição e a integridade hipocampal. Além disso, diversos estudos pré-clínicos e epidemiológicos mostraram que a ingestão de antioxidantes, vitaminas, polifenóis, ácidos graxos poli-insaturados, peixes, frutas, vegetais, chá e consumo leve a moderado de álcool são benéficos para doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer; enquanto ácidos graxos trans, ácidos graxos saturados, carboidratos e produtos lácteos são prejudiciais para doença de Alzheimer (GUSTAW-ROTHENBERG, 2009; OKEREKE *et al.*, 2012; SMITH e BLUEMNTHAL, 2016).

CONCLUSÃO

Estudos pré-clínicos indicam que o hipocampo apresentou suscetibilidade à hipercolesterolemia. O aumento de colesterol sérico foi associado, tanto às alterações bioquímicas, destacando-se estresse oxidativo, inflamação e metabolismo da proteína amiloide, quanto aos processos neurodegenerativos a nível hipocampal. Portanto, a hipercolesterolemia pode contribuir para desordens neurológicas com alterações hipocampais.

REFERÊNCIAS

- APPLETON, J.P.; SCUTT, P.; SPRIGG, N.; BATH, P.M. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clinical Science*, v.131, n.14, p.1561–1578, 2017.
- BARTSCH, T. *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus: An integrative view*. Oxford University Press.
- BARTSCH, T.; WULFF, P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*, v.309, august, p.1–16, 2015.
- BROOKS, S.W.; DYKES, A.C.; SCHREURS, B.G. A High-Cholesterol Diet Increases 27-Hydroxycholesterol and Modifies Estrogen Receptor Expression and Neurodegeneration in Rabbit Hippocampus. *Journal Alzheimers Disease*, v.56, n.1, p.185–196, 2017.
- CALABRESI, P.; CASTRIOTO, A.; DI FILIPPO, M.; PICCONI, B. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopa.minergic system in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, v.12, n.8, p.811–821, 2013.

CHEN, Y.L.; WANG, L.M.; CHEN, Y.; GAO, J.Y.; MARSHALL, C.; CAI, Z.Y.; HU, G.; XIAO, M. Changes in astrocyte functional markers and β -amyloid metabolism-related proteins in the early stages of hypercholesterolemia. *Neuroscience*, v.316, p.178–191, 2016.

CIAULA, A.D.; GARRUTI, G.; BACCETTO, R.L.; MOLINA-MOLINA, E.; BONFRATE, L.; WANG, D.Q.; PORTINCASA, P. Bile Acid Physiology. *Annals of Hepatology*, v.16, p.4-11, 2017.

DE OLIVEIRA, J.; MOREIRA, E.L.G.; SANTOS, D.B.; PIERMARTIRI, T.C.; DUTRA, R.C.; PINTOND, S.; TASCA, C.I.; FARINA, M.; PREDIGER, R.D.S.; DE BEM, A.F. Increased susceptibility to amyloid- β -induced neurotoxicity in mice lacking the low-density lipoprotein receptor. *Journal of Alzheimer's Disease*, v.41, n.1, p.43–60, 2014.

DHIKAV, V.; ANAND, K. Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, v.15, n.4, p.239, 2012.

DIAS, H.K.I.; BROWN, C.L.R.; POLIDORI, M.C.; LIP, G.Y.H.; GRIFFITHS, H.R. LDL-lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: mitigation by statin intervention. *Clinical Science*, v.129, n.12, p.1195–1206, 2015.

DIETSCHY, J.M.; TURLEY, S.D. *Thematic review series: Brain Lipids*. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *Journal of Lipid Research*, v.45, n.8, p.1375–1397, 2004.

ENGEL, D.F.; DE OLIVEIRA, J.; LOPES, J.B.; SANTOS, D.B.; MOREIRA, E.L.G.; FARINA, M.; RODRIGUES, A.L.S.; DE SOUZA BROCARD, P.; DE BEM, A.F. Is there an association between hypercholesterolemia and depression? Behavioral evidence from the LDLr^{-/-} mouse experimental model. *Behavioural Brain Research*, v.311, p.31–38, 2016.

FLORES-CUADRADO, A.; UBEDA-BAÑÓN, I.; SAIZ-SANCHEZ, D.; DE LA ROSA-PRIETO, C.; MARTINEZ-MARCOS, A. Hippocampal α -synuclein and interneurons in Parkinson's disease: Data from human and mouse models. *Movement Disorders*, v.31, n.7, p.979–988, 2016.

GOEDERT, M.; Spillantini, M.G. Century of Alzheimer's disease. *Science*, v.314, n.5800, p.777–781, 2006.

GUSTAW-ROTHENBERG, K. Dietary Patterns Associated with Alzheimer's Disease: Population Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.6, p.1335-1340, 2009.

HEVERIN, M.; MAIOLI, S.; PHAM, T.; MATEOS, L.; CAMPORESI, E.; ALI, Z.; WINBLAD, B.; CEDAZO-MINGUEZ, A.; BJÖRKHEM, I. 27-Hydroxycholesterol mediates negative effects of dietary cholesterol on cognition in mice. *Behavioural Brain Research*, v.278, p.356–359, 2014.

KANG, D.H.; HEO, R.W.; YI, C.; KIM, H.; CHOI, C.H.; ROH, G.S. High-fat diet-induced obesity exacerbates kainic acid-induced hippocampal cell death. *BMC Neuroscience*, v.16, n.1, p.72, 2015.

KUO, P.H.; LIN, C.I.; CHEN, Y.H.; CHIU, W.C.; LIN, S.H. A high-cholesterol diet enriched with polyphenols from Oriental plums (*Prunus salicina*) improves cognitive function and lowers brain cholesterol levels and neurodegenerative-related protein expression in mice. *British Journal of Nutrition*, v.113, n.10, p.1550–1557, 2015.

LECERF, J.M.; DE LORGERIL, M. Dietary cholesterol: From physiology to cardiovascular risk. *British Journal of Nutrition*, v.106, n.1, p.6–14, 2011.

LECIS, C.; SEGATTO, M. Cholesterol Homeostasis Imbalance and Brain Functioning: Neurological Disorders and Behavioral Consequences. *Journal of Neurology and Neurological Disorders*, v.1, n.1, p.1–14, 2014.

LUDKA, F.K.; CONSTANTINO, L.C.; KUMINEK, G.; BINDER, L.B.; ZOMKOWSKI, A.D.; CUNHA, M.P.; DAL-CIM, T.; RODRIGUES, A.L.; TASCA, C.I. Atorvastatin evokes a serotonergic system-dependent antidepressant-like effect in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v.122, p.253–260, 2014.

MADHAVADAS, S.; SUBRAMANIAN, S. Combination of Spirulina with glycyrrhizin prevents cognitive dysfunction in aged obese rats. *Indian Journal of Pharmacology*, v.47, n.1, p.39–44, 2015.

MARSHAL, W.J.; LAPSLEY, M.; DAY, A.; AYLING, R. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*. 3^a ed. Edinburgh Churchill Livingstone, Elsevier, 2014.

MASSARI, C.M.; CASTRO, A.A.; DAL-CIM, T.; LANZMASTER, D.; TASCA, C.I. In vitro 6-hydroxydopamine-induced toxicity in striatal, cerebrocortical and hippocampal slices is attenuated by atorvastatin and MK-801. *Toxicology in Vitro*, v.37, p.162–168, 2016.

MÉTAIS, C.; HUGHES, B.; HERRON, C. E. Simvastatin increases excitability in the hippocampus via a PI3 kinase-dependent mechanism. *Neuroscience*, v.291, p.279–288, 2015.

MOREIRA, E.L.G.; DE OLIVEIRA, J.; ENGEL, D.F.; WALZ, R.; DE BEM, A.F.; FARINA, M.; PREDIGER, R.D. Hypercholesterolemia induces short-term spatial memory impairments in mice: Up-regulation of acetylcholinesterase activity as an early and causal event? *Journal of Neural Transmission*, v.121, n.4, p.415–426, 2014.

NIZARI, S.; CARARE, R.O.; HAWKES, C.A. Increased A β pathology in aged Tg2576 mice born to mothers fed a high fat diet. *Scientific Reports*, v.6, february, p.2–11, 2016.

OKEREKE, O.I.; ROSNER, B.A.; KIM, D.H.; KANG, J.H.; COOK, N.R.; MANSON, J.E.; BURING, J.E.; WILLETT, W.C.; Grodstein, F. Dietary fat types and 4-year cognitive change in communitydwelling older women, v.72, n.1, p.124–134, 2012.

PAUL, R.; BORAH, A. Global loss of acetylcholinesterase activity with mitochondrial complexes inhibition and inflammation in brain of hypercholesterolemic mice. *Scientific Reports*, v.7, n.1, p.1–13, 2017.

REISI, P.; DASHTI, G.R.; SHABRANG, M.; RASHIDI, B. The effect of vitamin E on neuronal apoptosis in hippocampal dentate gyrus in rabbits fed with high- cholesterol diets. *Advanced biomedical research*, v.3, p.42, 2014.

SCHILLING, J.M.; CUI, W.; GODOY J.C.; RISBROUGH, B.V.; NIESMAN, I.R.; ROTH D.M.; PATEL, P.M.; DRUMMOND, J.C.; PATEL, H.H.; ZEMPLJIC-HARPF, A.E.; HEAD, B.P. Long-term atorvastatin treatment leads to alterations in behavior, cognition, and hippocampal biochemistry. *Behavioural Brain Research*, v.1, n.267, p.6–11.

SEGATTO, M.; LEBOFFE, L.; TRAPANI, L.; PALLOTTINI, V. Cholesterol Homeostasis Failure in the Brain: Implications for Synaptic Dysfunction and Cognitive Decline. *Current Medicinal Chemistry*, v.21, 2014.

SIMON, K.C.; CHEN, H.; MICHAEL, S.; ASCHERIO, A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology*, v.69, n.17, p.1688–1695, 2007.

SIMS-ROBINSON, C.; BAKEMAN, A.; ROSKO, A.; GLASSER, R.; FELDMAN, E.L. The Role of Oxidized Cholesterol in Diabetes-Induced Lysosomal Dysfunction in the Brain. *Molecular Neurobiology*, v.53, n.4, p.2287–2296, 2016.

SMITH, P.J.; BLUMENTHAL, J.A. Dietary Factors and Cognitive Decline, *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, v.3, n.1, p.53–64, 2016.

VIJAYAKUMAR, A.; VIJAYAKUMAR, A. Comparison of hippocampal volume in dementia subtypes. *ISRN Radiology*, v.2013, p.174-524, 2013.

WANG, J.; DRON, J.S.; BAN, M.R.; ROBINSON, J.F.; MCINTYRE, A.D.; ALAZZAM, M.; ZHAO, P.J.; DILLIOTT, A.A.; CAO, H.; HUFF, M.W.; RHAINDS, D.; LOW-KAM, C.; DUBÉ, M.P.; LETTRE, G.; TARDIF, J.C.; HEGELE, R.A. Polygenic Versus Monogenic Causes of Hypercholesterolemia Ascertained Clinically. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v.36, n.12, p.2439–2445, 2016.

ZHANG, G.; LI, M.; XU, Y.; PENG, L.; YANG, C.; ZHOU, Y.; ZHANG, J. Antioxidation Effect of Simvastatin in Aorta and Hippocampus: A Rabbit Model Fed High-Cholesterol Diet. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v.2016, p157-166, 2016.