



ACTUALIZACIONES TERAPÉUTICAS

Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer

Pedro J. Regalado Doña^{a,*}, Pilar Azpiazu Artigas^b, M. Luisa Sánchez Guerra^c y Consuelo Almenar Monfort^c

^a Geriatria. Área de Psicogeriatría, CASM Benito Menni, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

^b Psiquiatría, Área de Psicogeriatría, CASM Benito Menni, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

^c Neurólogo, Área de Psicogeriatría, CASM Benito Menni, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de noviembre de 2008

Aceptado el 1 de diciembre de 2008

On-line el 5 de marzo de 2009

Palabras clave:

Alzheimer
Hipertensión
Hipercolesterolemia
Homocisteína
Factores de riesgo vascular

Keywords:

Alzheimer
Hypertension
Hypercholesterolemia
Homocysteine
Vascular risk factors

R E S U M E N

Tradicionalmente, las demencias se clasifican según las bases establecidas por Kraepelin, Alzheimer y Biswanger, y posteriormente renovadas por Sir M. Roth. Siempre se había pensado en los factores de riesgo vascular como los causantes de la demencia vascular, mientras que la enfermedad de Alzheimer estaría condicionada por otros factores degenerativos de incierta definición. Pero en los últimos años una serie de estudios está poniendo de relieve la importancia de los factores de riesgo vascular clásicos como factores de riesgo también de la enfermedad de Alzheimer. Se revisan a continuación la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la obesidad, los valores de homocisteína, el tabaquismo, el alcohol y la fibrilación auricular en relación con la enfermedad de Alzheimer. La comprensión de esta relación permitirá, en el futuro, la realización de acciones preventivas eficaces.

© 2008 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Vascular risk factors and Alzheimer's disease

A B S T R A C T

The various forms of dementia have traditionally been classified according to the criteria established by Kraepelin, Alzheimer and Biswanger and subsequently revised by Sir M. Roth. Vascular risk factors have always been considered to cause vascular dementia, while Alzheimer's disease was considered to be caused by other, poorly defined degenerative factors. However, in the last few years, a series of studies has revealed that classical vascular risk factors may also be involved in Alzheimer's disease. The present article reviews the role of insulin resistance, diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, homocysteine levels, smoking, alcohol consumption and atrial fibrillation in Alzheimer's disease. Understanding of these associations may in future allow effective preventive measures to be taken.

© 2008 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Recorrido histórico por el concepto de demencia. Clasificación de la demencia

Los conocimientos sobre la demencia se remontan a la antigüedad. Así, la palabra demencia fue utilizada inicialmente por los romanos (proviene de la expresión de *mens*, es decir, ausencia de mente). Fue San Isidoro, obispo de Sevilla, quien en el año 600 definió el término por primera vez, en el libro IV de su obra *Etimologías*. En el siglo XVII, Thomas Willis describió los primeros casos de demencia vascular, diferenciándolos del retraso mental y exponiendo con notable acierto muchas de sus causas. Pero la historia moderna del concepto de demencia vascular

comienza con Otto Biswanger (1852-1929), quien, en 1894, fue el primero que relacionó la encefalopatía vascular subcortical lentamente progresiva con déficits neurológicos focales y lesiones en la sustancia blanca. En 1898, Alois Alzheimer (1864-1915) documentó histopatológicamente las observaciones de Binswanger y desarrolló una clasificación de la demencia vascular que comprendía 4 tipos: la demencia postapoplejía (posteriormente denominada demencia postinfarto), la degeneración arteriosclerótica cerebral (estado lacunar), la atrofia vascular cortical y la encefalopatía subcortical (o enfermedad de Binswanger).

Posteriormente, en 1906, Alzheimer describió en una paciente de 51 años la enfermedad que lleva su nombre mediante una detallada presentación que, aunque pasó aparentemente inadvertida, fue recogida por E. Kraepelin en la 8.ª edición de su famoso libro de psiquiatría (1910). Kraepelin diferenció la demencia de origen vascular, a la que denominó demencia senil, de la nueva

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 33365prd@comb.es (P.J. Regalado Doña).

enfermedad descrita por Alzheimer, que fue identificada en personas más jóvenes¹. Su gran influencia hizo que este equívoco durara cerca de 70 años. En un análisis de la literatura científica de la época queda claro que Kraepelin en aquella época sufría una fuerte presión para mantener el liderazgo investigador y la descripción de una nueva enfermedad aumentó su reputación y dio un fuerte impulso a su equipo². A finales de los años sesenta, Sir Martin Roth y su equipo en Newcastle demostraron que la gravedad de la demencia dependía de la cantidad de lesiones neuropatológicas, trayendo a un primer plano la importancia de la enfermedad de Alzheimer (EA) como principal etiología del síndrome demencial también en los ancianos³. Durante los años setenta, la definición de la demencia vascular también evolucionó y Hachinski, en 1974, sustituyó el antiguo término de arterioesclerosis cerebral por el de demencia multiinfarto. Con este término se enfatizó en la relación causal entre los infartos cerebrales múltiples y la demencia vascular. La escala propuesta por Hachinski et al en 1975 se ha utilizado ampliamente en la clínica para facilitar la distinción entre la demencia degenerativa y la vascular⁴. Posteriormente, la evolución en la comprensión de los complejos mecanismos de control metabólico, químico y neurogénico del cerebro hizo que el concepto de la demencia vascular y de la patología vascular cerebral en general fuera complicándose progresivamente. Así, se ha estudiado la influencia de la hipertensión y de los factores de riesgo vascular en la función cognitiva; se comprobó que la demencia vascular no necesariamente seguía al infarto cerebral y que se relacionaba más bien con la gravedad de las lesiones isquémicas y su localización⁵. Durante los años ochenta aumentó mucho el interés sobre las lesiones isquémicas de la sustancia blanca, en parte por los avances producidos en las técnicas de neuroimagen; se introdujeron términos como leucoaraiosis (del griego *leukos*, blanco, y *araios*, rarificado), baja atenuación de la sustancia blanca, leucoencefalopatía y "lesiones periventriculares de la sustancia blanca". Frente al indudable acierto de las clasificaciones iniciales de la demencia vascular realizadas por Alzheimer y Kraepelin, hasta hace poco tiempo la clasificación de la demencia vascular era muy simplista. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud mantuvo la separación entre demencias preseniles (EA y enfermedad de Pick) frente a la demencia senil durante muchas décadas. En los años noventa, diversas versiones del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th. Edition (DSM-IV), y sobre todo los criterios National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN), consiguieron una clasificación diagnóstica con una sensibilidad cercana al 90%, pero la existencia de múltiples clasificaciones diagnósticas que obtienen diversos resultados indica que la clasificación y los criterios diagnósticos de la demencia vascular son temas que aún no están ni mucho menos cerrados⁶. De hecho, el mismo Hachinski, en fecha tan reciente como 1994, ha sugerido un enfoque alternativo definiendo el término "deterioro cognitivo vascular"⁷. Además, a mediados de los años ochenta se demostró que dos tercios de los pacientes con EA mostraban afectación isquémica de la sustancia blanca. En los últimos años, múltiples evidencias epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas y neuropatológicas relacionan la EA con la enfermedad vascular cerebral, relación en la que pretendemos profundizar a continuación.

Relación entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular

La importancia de la relación entre la EA y la demencia vascular no sólo es nosológica, sino que también tiene importantes implicaciones terapéuticas y preventivas. Estudiar la relación

entre ambas patologías no es tarea sencilla. Para empezar, los criterios diagnósticos de la EA excluyen a cualquier paciente que presente demencia vascular. No obstante, la relación entre ambas parece existir a diversos niveles⁸.

Cada vez resulta más evidente que el hecho de que la EA se presente predominantemente en la última época de la vida debe guiar nuestros intentos de comprensión de los factores que la determinan. Probablemente la aparición o no de la patología es el complejo resultado de factores protectores y de riesgo durante muchos años, así como de una propensión genética cuya expresión también puede modificarse en el tiempo y en relación con diversos factores ambientales⁹.

Se han demostrado, mediante autopsia, la coexistencia de lesiones anatomopatológicas propias de EA y lesiones vasculares¹⁰, pero esta coincidencia puede interpretarse de muchas maneras: a) podría ser la simple coincidencia de dos patologías muy prevalentes en el anciano; b) la patología cardiovascular podría provocar o precipitar la aparición de la EA; c) la patogenia de la demencia podría ser aditiva (Alzheimer más vascular), y d) clasificación errónea del tipo de demencia. En el caso de que exista una verdadera influencia de los factores vasculares sobre la EA, esta influencia podría deberse a efectos puramente vasculares o bien a efectos directos sobre la acumulación de betaamiloide¹¹.

En los últimos años, se ha reunido una importante evidencia epidemiológica que relaciona la enfermedad cardiovascular, el deterioro cognitivo y la EA¹². Estos estudios son metodológicamente muy sólidos, ya que cuentan con un elevado número de participantes, representan culturas diversas y llegan a conclusiones similares en poblaciones muy distintas¹³.

Uno de los estudios más importantes de este tipo es el Róterdam Study, un estudio prospectivo de cohorte, que en 1990 incluyó inicialmente a casi 8.000 participantes mayores de 55 años de edad, de un área geográfica muy bien delimitada, el condado de Ommoord de la ciudad de Rotterdam, en Holanda. El objetivo principal de este estudio era la obtención de los factores de riesgo para las principales patologías degenerativas a las que habría que hacer frente en las décadas siguientes, así como las relaciones entre ellas. El estudio se centró en la patología cardiovascular, neurológica y endocrina. Se han realizado varias adiciones más de pacientes a este estudio y a finales de 2008 se espera que se esté estudiando a más de 15.000 sujetos. Este estudio ha sido enormemente prolífico y ha dado lugar a más de 600 artículos y publicaciones¹⁴. Los resultados de este estudio establecieron que los factores de riesgo cardiovascular y algunos indicadores de afectación vascular se relacionaban claramente con la EA, especialmente en sujetos ancianos.

Por otro lado, Snowdon, con su magnífico trabajo en el *Nun Study*¹⁵, puso de relieve algunos hallazgos intrigantes que ponían en cuestión la relación lineal entre las lesiones neuropatológicas y la clínica de la EA que estableció Sir M. Roth años antes y que permitió clasificar las demencias de forma racional y operativa. Su descubrimiento principal fue que algunos de los sujetos de su cohorte, pese a tener una fuerte carga de lesiones neuropatológicas, manifestaban muy pocas manifestaciones clínicas de EA. Este hallazgo dio origen a varios conceptos muy importantes para el futuro de la investigación en este campo, como el de reserva cognitiva (que enfatiza el papel del desarrollo intelectual previo y de la actividad intelectual continuada) y el concepto de la probable interacción de factores vasculares que "modulan" la clínica de la EA¹⁶. De esta manera, queda definida una de las intersecciones entre la demencia vascular y la EA, antaño separadas y actualmente cada vez más imbricadas. El otro gran punto de intersección serían los factores de riesgo vascular, que revisaremos a continuación.

Factores de riesgo vascular

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

Los valores elevados de insulina son frecuentes en pacientes de edad avanzada sin diabetes pero con un riesgo elevado de enfermedad cardio o cerebrovascular. En muchas ocasiones, constituyen un estado que se ha considerado previo a la instauración de la diabetes mellitus (DM) tipo II, una especie de estado "prediabético". En esta situación, la glucosa basal aún es normal, pero la insulinemia está elevada. Suele asociarse a trastornos endocrinos, vasculares y metabólicos (p. ej., hipertensión arterial, obesidad, elevación de los triglicéridos y colesterol total en plasma y disminución de las lipoproteínas de alta densidad [HDL] plasmática), lo que configura el llamado síndrome de resistencia a la insulina, también conocido como síndrome metabólico o síndrome X. Este síndrome confiere un importante riesgo para presentar trastornos isquémicos y cardíacos, y accidente cerebrovascular¹⁷.

El síndrome metabólico se define por la presencia de 3 o más de las siguientes características: circunferencia abdominal > 102 cm en varones o 88 cm en mujeres, concentración de triglicéridos > 150 mg/dl, colesterol unido a HDL (cHDL) < 40 mg/dl en varones o 50 mg/dl en mujeres, presión arterial (PA) > 130/85 mmHg y glucosa en ayunas > 110 mg/dl. La resistencia a la insulina parece desempeñar un papel importante en este síndrome. Prácticamente todos los factores de riesgo que incluye se han relacionado con la aparición de la EA de forma individual y la relación del síndrome como agrupación de factores de riesgo (*cluster*) con la EA se ha puesto de manifiesto en varios estudios¹⁸⁻²¹.

Los mecanismos íntimos de la resistencia a la insulina aún no han sido completamente elucidados. Se barajan posibles anomalías en el propio receptor insulínico o en sus vías de señalización, así como trastornos en el transporte de la insulina o en su metabolización.

En el cerebro, las fluctuaciones en las concentraciones de glucosa provocadas por la resistencia a la insulina pueden provocar apoptosis neuronal y la formación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares (las lesiones típicas de la EA) mediante varios mecanismos: a) afectando a la utilización de la glucosa en áreas cerebrales sensibles a la insulina; b) modulando las concentraciones de acetilcolina en el hipocampo, y c) disminuyendo la fosforilación en el microtúbulo asociado a la proteína tau (que se sabe que desempeña un papel fundamental en la formación de los ovillos neurofibrilares)²².

Recientemente se ha descubierto que la encima que degrada el amiloide en el cerebro también regula la acumulación de betaamiloide cerebral. Se sabe que los valores elevados de insulina en el cerebro disminuyen la metabolización del betaamiloide por parte de esta encima mediante un mecanismo competitivo y se ha demostrado experimentalmente que la infusión de insulina en el líquido cefalorraquídeo en humanos aumenta los valores de betaamiloide en éste^{23,24}. También se han demostrado anomalías en la señalización en el cerebro, tanto de la propia insulina como de los factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1 (IGF) asociados. Por tanto, podría resumirse diciendo que la EA podría estar condicionada, al menos en parte, por una resistencia cerebral a la insulina²¹, una especie de diabetes cerebral. Incluso se ha sugerido que podría utilizarse el término diabetes tipo 3 para describir todos estos cambios íntimamente ligados a la etiopatogenia de la EA²⁵.

Se ha demostrado la relación entre la hiperglucemia y el deterioro de diversos dominios cognitivos en pacientes de mediana edad²⁶.

Aunque la imbricación de los distintos factores de riesgo del síndrome metabólico dificulta el análisis preciso de la contribución

de cada factor, existen estudios transversales que relacionan la resistencia a la insulina con un mayor riesgo de EA^{11,27-29}.

Un estudio prospectivo demostró que los sujetos estudiados, mayores de 65 años, con hiperinsulinemia, tenían el doble de posibilidades de presentar EA (cociente de riesgo = 2,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5-2,9). La hiperinsulinemia también se relacionó con un declive en las puntuaciones neuropsicológicas relacionadas con la memoria, pero no así con otras áreas cognitivas²³. En un estudio realizado en pacientes de 50 años de edad, con un seguimiento de 32 años, la secreción reducida de insulina tras la infusión de glucosa por vía intravenosa también se ha relacionado con un riesgo mayor de presentar EA tras un seguimiento de 32 años (cociente de riesgo = 1,31; IC del 95%, 1,10-1,56), mientras que la intolerancia a la glucosa se relacionaba con la demencia vascular (cociente de riesgo = 1,45; IC del 95%, 1,05-2,00), pero no con la EA. Estos datos ponen de manifiesto la complejidad de la relación entre la glucemia, la insulinemia y el riesgo de deterioro cognitivo y demencia (tanto EA como vascular). También demuestran la importancia de los efectos de la insulina, tanto a corto como a largo plazo en el funcionamiento cerebral³⁰.

En cambio, otros estudios poblacionales prospectivos realizados con un gran número de sujetos y un largo seguimiento (Honolulu-Asia Aging Study) no han demostrado asociación entre la resistencia a la insulina y la EA, aunque sí con la demencia vascular³¹. Sobre esta misma cohorte de sujetos se realizó otro estudio que relacionó la insulinemia en ayunas con la incidencia acumulativa de demencia, y encontró una relación en forma de "U" con mayores grados de incidencia de demencia tanto para valores elevados como bajos de insulinemia. En este caso, el aumento de riesgo es similar tanto para la demencia vascular como para la EA. La explicación que ofrecen los autores encaja con la tesis del déficit insulínico cerebral en la EA, ya que el aumento periférico de insulina sería la expresión de la resistencia a la insulina, cuya acción en el cerebro estaría, también, disminuida³².

La DM es un factor de riesgo conocido para la aparición de deterioro cognitivo y de demencia vascular, mediante el aumento de las lesiones isquémicas cerebrales³³. En los últimos años se han ido sumando pruebas epidemiológicas que apuntan hacia una relación también con la EA³⁴⁻³⁷. La DM no sólo puede resultar un factor de riesgo para la EA por la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina a las que se asocia, como se expuso anteriormente, sino también por aumentar el estrés oxidativo y los productos metabólicos finales glucosilados.

En el seguimiento de una cohorte de 5.000 pacientes mayores de 55 años, sin demencia inicialmente, durante 2 años en el marco del Róterdam Study, la presencia de DM casi duplicó el riesgo de demencia (riesgo relativo [RR] = 1,9; IC del 95%, 1,3-2,8) y de EA (RR = 1,9; IC del 95%, 1,2-3,1)³⁵. Otro seguimiento de una cohorte de 1.445 sujetos durante 15 años mostró también un riesgo relativo similar, tanto de demencia como de EA (RR de demencia por cualquier causa = 1,66; IC del 95%, 1,34-2,05; RR de EA en varones = 2,27; IC del 95%, 1,55-3,31; RR en mujeres = 1,37; IC del 95%, 0,94-2,01)³⁴. En el Honolulu-Asia Aging Study, se siguió a 25.474 sujetos, incluidos 216 de ellos a los que se les realizó una autopsia, y se encontró que los individuos con diabetes tenían mayor riesgo de presentar EA y también lesiones neuropatológicas de EA en la autopsia, particularmente en sujetos con alelo APO-E4, lo que proporcionó un vínculo anatomopatológico a esta relación³⁶. Esta especial relación en los sujetos portadores de APOE-Σ4 haría más plausible la relación etiopatogénica de la DM con la EA por vías diferentes de la vascular, aunque los resultados en los estudios realizados son contradictorios, ya que aunque algunos autores han encontrado correlación³⁸, otros no^{39,40}, por lo que esta importante incógnita aún está por resolver. También se ha relacionado la DM con el deterioro cognitivo leve de tipo

amnésico, una entidad objeto de activo estudio en la actualidad que podría corresponder a una forma prodrómica de EA⁴¹.

Hipertensión arterial

Muchos estudios han puesto de manifiesto que la hipertensión es un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo y demencia⁴²⁻⁴⁸. Aunque la mayoría de los trabajos sugieren la existencia de una relación inversamente proporcional entre la hipertensión y el rendimiento cognitivo, algunos datos hacen pensar que esta relación puede ser bastante más compleja. Algunos autores han hallado una relación curvilínea, que se aproxima a una curva en forma de "U"⁴⁹. Esta relación curvilínea podría significar que la hipotensión también desempeña un papel etiopatogénico en la producción del deterioro cognitivo, especialmente en los sujetos de mayor edad⁵⁰. La hipertensión es un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad cerebrovascular, especialmente para el accidente cerebrovascular y las lesiones isquémicas en la sustancia blanca; el mecanismo que suele invocarse para explicar la lesión isquémica de la sustancia blanca es que los cambios en la pared arterial provocan una reducción de la luz de las pequeñas arterias perforantes y las arteriolas terminales que nutren la sustancia blanca profunda^{51,52}. Esta lesión de la sustancia blanca sería el factor principal que explicaría la relación entre hipertensión, deterioro cognitivo y demencia. Últimamente se ha teorizado que episodios de hipotensión aislados o producidos por hipotensión ortostática o disfunción de la autorregulación cerebral también podrían tener un papel relevante en las lesiones de la sustancia blanca⁵³.

Respecto a la relación de la EA con la hipertensión, los estudios transversales muestran resultados discordantes; muchos de ellos han mostrado un aumento del riesgo, mientras que alguno incluso parece mostrar una reducción, con la hipotensión como factor de riesgo⁵⁴. En los últimos 15 años, la mayoría de los estudios longitudinales (aunque no todos⁵⁵) han mostrado que la hipertensión en la mediana edad es un factor de riesgo para la demencia en general, y en particular para padecer EA. Así, en el Honolulu-Asia Aging Study, el seguimiento de una cohorte de 3.707 sujetos varones durante 25 años mostró que la hipertensión sistólica y diastólica sin tratamiento en la mediana edad aumentaba el riesgo de demencia 25 años después, tanto de tipo vascular como EA⁵⁶. En el estudio FINMONICA, se siguió a 1.449 sujetos durante 21 años, y se observó que los valores más elevados de colesterol, así como la hipertensión, eran factores de riesgo para el deterioro cognitivo leve y la EA, y también para presentar demencia vascular⁵⁷. En cambio, los sujetos con tensiones más bajas en los estudios de Róterdam y Gothenburg H-70 mayores de 85 años tenían un mayor riesgo de desarrollar demencia⁵⁸. La combinación de los resultados de los estudios transversales y longitudinales sugiere la idea de que quizás el riesgo lo confiere el daño vascular producido durante la mediana edad, mientras que en el período prodrómico o durante la EA incipiente la PA disminuye, dificultando la interpretación aislada de los estudios transversales. Esta disminución de la PA en los pródromos de la EA y durante su evolución podría estar relacionada con la afectación de centros cerebrales implicados en el control del sistema nervioso autónomo⁵⁹.

La relación entre hipertensión y EA admite variadas explicaciones: en primer lugar, los mecanismos puramente vasculares pueden aumentar las posibilidades de que individuos con lesiones típicas de EA expresen la clínica de la enfermedad, tal y como puso de manifiesto Snowdon en el Nun Study¹⁶. También la hipoxia crónica producida por los cambios vasculares puede precipitar apoptosis neuronal, alteraciones de la barrera hematoencefálica y estrés oxidativo, alteraciones todas ellas que se han relacionado,

de una u otra forma, con la patogenia de la EA. Se ha demostrado que la hipertensión durante la mediana edad es un factor de riesgo para la atrofia del hipocampo. Esta lesión en la EA habitualmente se atribuye a la acumulación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, pero se cree que alteraciones selectivas de la microcirculación provocadas por el daño crónico de la hipertensión mantenida podrían también desempeñar un importante papel en su génesis⁶⁰. Algunos estudios experimentales sugieren que la isquemia podría producir acumulación de la proteína precursora del amiloide y del betaamiloide^{61,62}. El sistema renina-angiotensina no sólo media efectos cerebrales a través de sus efectos vasculares, sino que también parece existir un efecto específico cerebral, ya que se ha demostrado que los valores elevados de angiotensina II en el cerebro dificultan el aprendizaje; en modelos animales, los antagonistas de la angiotensina II y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina mejoran la función cognitiva. En pacientes con EA se ha detectado una hiperactivación del sistema renina-angiotensina cerebral en algunas zonas del cerebro^{52,63}.

Esta relación entre la hipertensión arterial y la demencia, muy conocida en el caso de la demencia vascular, abre interesantes perspectivas en el caso de la EA, ya que permite elaborar estrategias de prevención sobre un factor de riesgo bien conocido y largamente estudiado. Así, además de los efectos preventivos en la enfermedad cardiovascular, el tratamiento a largo plazo de la hipertensión previene la EA⁶⁴⁻⁶⁶, aunque también existen estudios discordantes que muestran beneficios en algunas áreas cognitivas y leve empeoramiento en otras⁶⁷, así como ausencia de beneficio cuando el tratamiento empieza en edades avanzadas y con un seguimiento de 54 meses⁶⁸, lo que indica que probablemente a edades avanzadas el daño vascular ya se ha producido y subraya la necesidad de controlar la hipertensión lo más precozmente posible. Aún quedan aspectos importantes por descubrir de la compleja relación entre la hipertensión y la EA. Uno de estos estudios mostró un efecto protector de los antagonistas de los canales del calcio⁶⁵, mientras que otro encontró la mayor reducción del riesgo con los diuréticos ahorradores de potasio⁶⁴.

Hipercolesterolemia

La elevación del colesterol y otros trastornos del metabolismo lipídico son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de arteriosclerosis y la aparición de eventos cardiovasculares. La relación entre los valores de colesterol y la aparición de EA es compleja y, al igual que en el caso de la hipertensión, el factor tiempo parece desempeñar un papel muy importante. Los resultados de los diversos estudios han sido, en ocasiones, discordantes y difíciles de interpretar. Algunos trabajos han estudiado la relación entre los valores de colesterol durante la mediana edad y la aparición de EA, mientras que otros se han centrado en la edad avanzada⁹.

Un estudio realizado sobre una muestra de 444 sujetos pertenecientes a la cohorte finlandesa del Seven Countries Study mostró que los pacientes que, en la edad mediana de la vida, tenían un colesterol >6,5 mmol/l, tenían un riesgo mayor de presentar EA (*odds ratio* [OR] = 3,1; IC del 95%, 1,2-8,5)⁶⁹. El estudio CAIDE, que siguió a 1.449 pacientes durante 21 años (edad inicial 50 años)⁷⁰, demostró que valores de colesterol >6,5 mmol/l constituían un importante factor de riesgo para la EA (OR = 2,6; IC del 95%, 2,1-6,0), ajustando con las posibles variables de confusión. En el Honolulu-Asia Study¹⁸ los resultados fueron más contradictorios; resultó evidente que la agrupación (*clusters*) de factores de riesgo vascular metabólico en la mediana edad se asociaba a un aumento de la frecuencia de demencia 26 años después en varones de origen japonés-americano; no obstante, el

RR para la hipercolesterolemia aislada fue sólo de 1,10 (IC del 95%, 0,95-1,26), y en un análisis por tipo de demencia, la asociación sólo se mantuvo con la demencia vascular y no con la EA. Un estudio retrospectivo analizó una cohorte multiétnica de 8.845 sujetos (Kaiser Permanent Medical Care Program of Northern California) que se sometieron a reconocimientos de salud entre los años 1963 y 1974, cuando contaban entre 40 y 44 años de edad⁷¹. Posteriormente, se analizaron los diagnósticos de demencia basándose en los registros médicos entre los años 1994 y 2003. Cada uno de los factores de riesgo cardiovasculares analizados (tabaquismo, colesterol, diabetes, hipertensión) supusieron entre un 20 y un 40% de aumento del riesgo de presentar demencia, con un cociente de riesgo de 1,42 (IC del 95%, 1,22-1,66). No obstante, en este estudio no se diferencia entre EA y demencia vascular.

Existen también algunos estudios que señalan una relación neuropatológica entre la hipercolesterolemia y las lesiones características de la EA. Estudios necrópsicos de una serie de 140 pacientes mostraron una correlación entre la deposición de amiloide cerebral y los valores de colesterol sanguíneo⁷². Como parte del ya citado Honolulu-Asia Study, se realizó un análisis anatomopatológico de 218 varones fallecidos a lo largo del estudio; se encontró, tras ajustar el resto de los factores de riesgo, una importante correlación entre los valores de cHDL y la presencia de placas neuríticas, patognomónicas de EA⁷³. Aunque este estudio podría estar afectado por sesgos de selección (a mayor hipercolesterolemia, más posibilidad de ser autopsiado, mejor estado de salud, etc.), la asociación resulta potente tanto para las placas neocorticales (5.º frente a 1.º quintil, relación de 2,30; IC del 95%, 1,05 a 5,06) como para las hipocámpales (relación de 2,63; IC del 95%, 1, 25 a 5,50). No se encontró asociación entre el cHDL y la mortalidad, lo que disminuye la posibilidad del citado sesgo de selección.

Un estudio realizado sobre la famosa cohorte del estudio de Framingham consistió en el seguimiento de 1.026 sujetos pertenecientes a esa cohorte desde 1950 hasta 1990, con 40 años de seguimiento en los que se realizaron 19 determinaciones de colesterol y, en el reconocimiento final, una genotipificación de la apolipoproteína E (apo E)⁷⁴. Tras realizar un ajuste por edad, sexo, genotipo apo E, hábito tabáquico, índice de masa corporal (IMC), enfermedad coronaria y diabetes, no se encontró relación entre los valores de colesterol total y la incidencia de EA.

En cuanto a los estudios que se han centrado en la relación entre la EA y los valores de colesterol en el momento del diagnóstico o en el período previo, hay que señalar que la mayoría son estudios realizados con seguimientos cortos, entre 2 y 6 años antes del diagnóstico de la enfermedad, y han proporcionado datos contradictorios. Varios estudios de seguimiento a corto plazo hallaron una relación inversa entre la hipercolesterolemia y el riesgo de EA^{29,75-77}. Un estudio de una cohorte de 392 pacientes, con un seguimiento de los 70 a los 88 años (18 años), encontró una relación inversa entre la hipercolesterolemia y la aparición de EA⁷⁸. En cambio, otros 2 estudios recientes, con un seguimiento corto, no han encontrado ninguna relación entre los valores de colesterol y la incidencia de EA^{79,80}.

La clave para la interpretación de estos trabajos que, a primera vista, parecen ser contradictorios parece radicar en la cronología. Aquellos cuyo punto inicial de estudio son los factores de riesgo en la mediana edad, con seguimientos a largo plazo hasta detectar la aparición de la enfermedad, dan como resultado un claro aumento del riesgo en presencia de hipercolesterolemia (con la notable excepción del estudio de Framingham⁷⁴). En cambio, en los estudios de sujetos ya ancianos, la relación es inversa, o no se encuentra ningún efecto. La explicación más probable es que el patrón lipídico adverso cambia con el tiempo, ya que se ha demostrado una disminución progresiva de los lípidos sanguíneos en relación con la edad, así como una relación bidireccional con la

afección, ya que muchas enfermedades graves hacen disminuir el colesterol, cuyos valores bajos se convierten en un factor de riesgo de mortalidad global en los ancianos; no obstante, no puede descartarse totalmente que esta evolución de los valores de lípidos se deba a un mecanismo de "mortalidad selectiva" (los sujetos con mayores niveles de colesterol fallecen antes, por tanto, los supervivientes como grupo tienen unos valores de colesterol cada vez menores a medida que aumenta su edad)⁸¹. Por otro lado, parece que la aparición de la EA (o incluso en sus fases prodrómicas) hace disminuir el colesterol en sangre, como han demostrado estudios longitudinales⁸². La "anomalía" del estudio de Framingham puede explicarse también desde esta óptica, ya que utilizó una metodología acumulativa que, teniendo en cuenta la naturaleza cambiante de los valores de lípidos en sangre a lo largo de la vida, podría no ser la más adecuada para la detección de un factor de riesgo cuyo máximo efecto podría situarse en la mediana edad.

Se han invocado diversos mecanismos por los que el colesterol podría aumentar el riesgo de presentar EA. Está bien establecido que el colesterol modula el metabolismo de la proteína precursora del amiloide; el exceso de colesterol promueve su producción, mientras que los valores bajos la reducen. También puede causar un aumento de la actividad tanto de la beta-secretasa como de la gamma-secretasa, aumentando así la acumulación de péptidos betaamiloideogénicos en la neurona^{83,84}.

En conclusión, la evidencia de la que se dispone actualmente parece indicar, aunque aún son necesarios más estudios, que la hipercolesterolemia en la mediana edad es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA en las últimas décadas de la vida y que los valores bajos de colesterol observados en los pacientes que presentan esta enfermedad, o detectados pocos años antes de su debut, podrían estar causados por la misma enfermedad o por sus pródromos, así como por un proceso asociado a la edad de reducción de los valores lipídicos progresivo, de significado aún no completamente establecido. Estas conclusiones abren la puerta a la posibilidad de actuar sobre un factor de riesgo modificable y, por tanto, poder realizar la prevención primaria de la EA⁸⁵.

Obesidad

Un IMC elevado aumenta la resistencia a la insulina y es una de las causas de hiperinsulinemia y diabetes en adultos. No obstante, es bien conocido que muchas de las consecuencias adversas propias de un IMC elevado disminuyen en la edad avanzada⁸⁶, por lo que la relación entre el aumento del IMC y la demencia no resulta tan obvia. Existe algún estudio poblacional con seguimiento a largo plazo que no ha encontrado ninguna relación⁸⁷; un estudio poblacional sueco con seguimiento de 18 años que sólo lo ha hallado en mujeres⁸⁸ y varios estudios bien realizados y con seguimiento a largo plazo que parecen avalar la existencia de esta relación⁸⁹⁻⁹². De igual forma que para otros factores de riesgo vascular, encontramos que algunos de estos estudios hallan que la obesidad en la mediana edad es un factor de riesgo para la demencia y la EA en la edad avanzada, con seguimientos de 21 años en el Estudio CAIDE⁸⁹ (con un riesgo entre el doble y el triple de presentar EA en pacientes con IMC > 30 frente a IMC normal) y de 36 años en el Kaiser Permanente of Northern California⁹¹ (con un riesgo triple de presentar EA en pacientes con un IMC > 30 frente a IMC normal). Una reciente publicación de este último estudio muestra que la distribución central de la grasa durante la mediana edad es un factor de riesgo para la demencia tres décadas más tarde, si bien este estudio no distingue entre demencia vascular y EA⁹².

Dos recientes trabajos de revisión de todos los estudios sobre este tema^{93,94}, uno de ellos un metaanálisis⁹⁴, encuentran una

moderada asociación entre la obesidad y el riesgo de EA, aunque ambos autores coinciden en señalar la necesidad de nuevas investigaciones que aclaren los mecanismos por los que se produce esta relación.

Homocisteína

Los valores de homocisteína en sangre han cobrado relevancia en los últimos años como factor de riesgo vascular. La elevación de las concentraciones totales de homocisteína en sangre se han relacionado con un aumento del riesgo de muerte por causa cardiovascular, enfermedad coronaria, arterioesclerosis carotídea y accidente cerebrovascular. A partir de aquí surge la hipótesis de que los valores de homocisteína elevados podrían ser un factor de riesgo para presentar demencia y EA⁹⁵. La elevación de los valores de homocisteína afecta al cerebro mediante un efecto neurotóxico (induce apoptosis e hiperactivación de los receptores de N-metil-aspartato) y otro vascular (aumento de la proliferación de células musculares lisas vasculares, aumento de la agregación plaquetaria y aumento del número de lesiones de la sustancia blanca)⁹⁶. Las vitaminas del grupo B, es decir, la cobalamina, la vitamina B₆ y el ácido fólico actúan como cofactores de las enzimas implicadas en el metabolismo de la metionina; en general, sus valores se relacionan inversamente con los de la homocisteína en sangre. La encima 5,10-metiltetrahidrofolato reductasa metila la homocisteína para convertirla en metionina; una mutación muy común la hace menos eficiente y aumenta así los valores de homocisteína en sangre. También la edad influye en los valores de homocisteína, permaneciendo relativamente estable hasta aproximadamente los 70 años e incrementándose a partir de entonces. Se ha observado un valor ligeramente superior en los varones, seguramente producido por un efecto estrogénico.

Los estudios sobre la relación entre la función cognitiva en sujetos sanos y los valores de homocisteína son contradictorios. Varios trabajos han encontrado una correlación inversa entre los valores de homocisteína y el rendimiento cognitivo⁹⁷⁻⁹⁹, mientras que otros han obtenido resultados negativos¹⁰⁰. En cambio, parece clara la relación entre los valores de homocisteína y la demencia, con diversos estudios que han encontrado que es un factor de riesgo independiente para la EA^{95,101,102}. Desafortunadamente, no existen pruebas de que la utilización de vitamina B pueda revertir el riesgo, pese a que normaliza en muchas ocasiones los valores de homocisteína. Posiblemente los efectos de la hiperhomocisteinemia sobre el cerebro son irreversibles o, al menos, los efectos beneficiosos de la suplementación una vez que se ha producido el daño son limitados¹⁰³.

Tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo vascular muy importante, sobre cuyos nocivos efectos nunca se insistirá lo suficiente. No obstante, esta cuestión se presta a la polémica, ya que algunos estudios iniciales de casos y controles parecieron sugerir un cierto efecto protector frente a la EA, mientras que algunos estudios *in vitro* mostraban ciertas propiedades "antiamiloideas". No obstante, en los últimos años, varios estudios prospectivos de cohorte revelaron un riesgo aumentado de EA¹⁰⁴ o ningún efecto^{105,106}, por lo que ha quedado de manifiesto que muy probablemente los resultados anteriores de casos y controles se debieron a un efecto de mortalidad selectiva. En el Róterdam Study, con 6.868 participantes, tras un seguimiento medio de 7,1 años, el hábito tabáquico inicial se relacionaba con un cociente de riesgo para la demencia tras el seguimiento de 1,47 (IC del 95%, 1,18-1,86) y de EA de 1,56 (IC del 95%, 1,21 a 2,02)¹⁰⁷. Este aumento de riesgo únicamente se detecta en los sujetos sin el alelo APOE ϵ 4. La

explicación de este hecho es difícil; una vez más puede ser un fenómeno de mortalidad selectiva en los portadores de APOE ϵ 4, o un efecto "equilibrador" del tabaco sobre la actividad colinérgica, ya que se sabe que los portadores de APOE ϵ 4 tienen menor densidad de receptores nicotínicos y menor actividad de la acetilcolinesterasa que los no portadores y quizás el tabaco podría facilitar la liberación de la acetilcolina o incrementar la densidad de receptores nicotínicos. En cualquier caso, desde el punto de vista preventivo, los perjuicios del hábito tabáquico son tan importantes que el posible efecto en el riesgo de EA no modifica en nada las recomendaciones de salud pública sobre la abstinencia tabáquica y únicamente tiene interés en la medida en que puede proporcionar datos que ayuden a aclarar aún más la patología de la enfermedad.

Alcohol

El alcohol consumido moderadamente tiene un efecto beneficioso en la biología vascular, a través del aumento de los valores de HDL, de la disminución de la agregación plaquetaria y de la mejora de la función endotelial. Probablemente por esta razón, existe una asociación entre la ingesta moderada de alcohol y la mejoría del riesgo cardiovascular¹⁰⁸. Existen muchos trabajos que prueban la asociación entre una ingesta moderada y una disminución del riesgo total de demencia en general y de EA¹⁰⁹⁻¹¹³, pero no existen estudios aleatorizados disponibles sobre los efectos de la ingesta de distintas cantidades y tipos de bebidas alcohólicas en los eventos cardiovasculares en general y en la demencia en particular. La ingesta excesiva de alcohol tiene efectos deletéreos de sobra conocidos, por lo que es necesario aconsejar a los sujetos que ya ingieren bebidas alcohólicas que sean muy moderados y, ante la falta de conocimientos precisos y el potencial de abuso y complicaciones del alcohol, no debe recomendarse la ingesta a los sujetos que no consumen.

Otros factores de riesgo vascular

La evidencia cada vez mayor de que muchos factores de riesgo vascular, como la hipercolesterolemia, la hipertensión y la diabetes, también eran factores de riesgo de la EA hizo que se realizaran estudios sobre otros factores de riesgo conocidos, para tratar de averiguar su posible relación con la EA. Así, existen estudios que señalan a la fibrilación auricular como un factor de riesgo para la demencia, independientemente de sus complicaciones tromboembólicas¹¹⁴; una posible explicación sería la reducción del gasto cardíaco y la hipoperfusión relativa continuada cerebral, ya que algunos trabajos han mostrado también una relación entre la insuficiencia cardíaca y la demencia y la EA¹¹⁵. No obstante, otros estudios no han podido confirmar esta relación¹¹⁶.

Conclusión

El hallazgo de factores de riesgo vascular para la EA potencialmente corregibles abre una nueva era en el campo de la prevención de la EA. Aunque la acción sobre esos factores de riesgo en la fase prodrómica de la enfermedad, o una vez que ésta se ha iniciado, no parece haber dado resultados positivos, es necesario tener en cuenta que la mayoría de los estudios realizados parecen confirmar que la acción dañina de estos factores se produce décadas antes de la presentación de la enfermedad. Esto implica que las actuaciones preventivas tendrán que planificarse a muy largo plazo y realizarse en personas de mediana edad, cuando el perjuicio sobre el cerebro aún no se ha

producido. Aún queda mucho que investigar para acabar de describir y caracterizar todos los factores de riesgo vascular que también actúan sobre la EA y conocer más íntimamente sus mecanismos de actuación para poder diseñar los planes preventivos más adecuados. Es de esperar que, sobre las bases ya establecidas de los grandes estudios poblacionales realizados, se avance en los próximos años hasta conseguir estos objetivos.

Bibliografía

- Schorer CE. Alzheimer and Kraepelin describe Binswanger's disease. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 1992;4:55–8.
- Berrios GE. Alzheimer disease: a conceptual history. *Int J Geriatric Psychiatry*. 1990;5:355–65.
- Libon DJ, Price CC, Heilman KM, Grossman M. Alzheimer's, "other dementia". *Cognitive and behavioral neurology. Cogn Behav Neurol*. 2006;19:112–6.
- Román G. Vascular dementia: a historical background. *Int Psychogeriatrics*. 2003;15(Suppl 1):11–3.
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250–60.
- Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, Van Reekum R. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20:150–61.
- Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, López-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226:81–7.
- Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med*. 2006;260:211–23.
- Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease —epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand*. 2006;185(Suppl):50–7.
- Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21:321–30.
- Luchsinger JA, Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:261–6.
- Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vas Health Risk Manag*. 2008;4:363–81.
- De la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke*. 2002;33:1152–62.
- Hofman A, Breteler MMB, Van Duijn CM, Krestin GP, Pols HA, Stricker BHC, et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:819–29.
- Snowdon DA, Study N. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*. 2003;139:450–4.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *The Nun Study. JAMA*. 1997;277:813–7.
- Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, Bandinelli S, Lamponi M, Abbatecola AM, et al. Insulin resistance in cognitive impairment: the InCHIANTI study. *Arch Neurol*. 2005;62:1067–72.
- 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.
- Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hänninen T, Soininen H, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*. 2006;67:843–7.
- Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007;64:93–6.
- Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS spectrums*. 2008;13:606–13.
- Rasgon N, Jarvik L. Insulin resistance, affective disorders, and Alzheimer's disease: review and hypothesis [discussion 184–82]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:178–83.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:1187–92.
- Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, et al. Insulin increases CSF A beta42 levels in normal older adults. *Neurology*. 2003;60:1899–903.
- Dde la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2005;7:45–61.
- Young SE, Mainous AG, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care*. 2006;29:2688–93.
- Razay G, Wilcock GK. Hyperinsulinemia and Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1994;23:396–9.
- Stolk RP, Breteler MM, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 1997;20:792–5.
- Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hänninen T, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ*. 1997;315:1045–9.
- Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71:1065–71.
- Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*. 1999;52:971–5.
- Peila R, Rodriguez BL, White LR, Launer LJ. Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men. *Neurology*. 2004;63:228–33.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48:2460–9.
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:301–8.
- Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53:1937–42.
- Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Study HAA. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51:1256–62.
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61:661–6.
- Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*. 2008;65:89–93.
- Beeri MS, Silverman JM, Davis KL, Marin D, Grossman HZ, Schmeidler J, et al. Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:471–5.
- Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology*. 2006;67:1960–5.
- Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:570–5.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:353–64.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846–51.
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20 year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780–6.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*. 1999;53:1948–52.
- Suhr JA, Stewart JC, France CR. The relationship between blood pressure and cognitive performance in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosom Med*. 2004;66:291–7.
- Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:1734–40.
- Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:501–9.
- Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281:438–45.
- Vergheze J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003;61:1667–72.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141–5.
- Skoog I. Hypertension and cognition. *Inter Psychogeriatrics/IPA*. 2003;15(Suppl 1):139–46.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Manganaro D, Vilotti C, Pizzolato G. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vas Health Risk Manag*. 2008;4:395–402.
- Guo Z, Viitainen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ*. 1996;312:805–8.
- Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol*. 2001;58:1640–6.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:49–55.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Mid-life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447–51.

58. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevansson O, Witteman JC, Lernfelt B, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:33–9.
59. Burke WJ, Coronado PG, Schmitt CA, Gillespie KM, Chung HD. Blood pressure regulation in Alzheimer's disease. *Auton Neurosci*. 1994;48:65–71.
60. Korf ESC. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: The Honolulu-Asia Aging Study. *Hypertension*. 2004;44:29–34.
61. Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging*. 2000;21:207–14.
62. Jendroska K, Poewe W, Daniel SE, Pluess J, Iwerssen-Schmidt H, Paulsen J, et al. Ischemic stress induces deposition of amyloid beta immunoreactivity in human brain. *Acta Neuropathol*. 1995;90:461–6.
63. Takeda S, Sato N, Ogihara T, Morishita R. The renin-angiotensin system, hypertension and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic potential. *Front Biosci*. 2008;13:2253–65.
64. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006;63:686–92.
65. Hanon O, Pequignot R, Seux ML, Lenoir H, Bune A, Rigaud AS, et al. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens*. 2006;24:2101–7.
66. Peila R. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37:1165–70.
67. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens*. 2006;24:1907–14.
68. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 1996;312:801–5.
69. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998;17:14–20.
70. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen 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.
71. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64:277–81.
72. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Garcia MF, Manjon M, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*. 2003;61:199–205.
73. Launer LJ, White LR, Petrovitch H, Ross GW, Curb JD. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population based autopsy study. *Neurology*. 2001;57:1447–52.
74. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PWF, Kiel DP, Tocco M, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1053–7.
75. Romas SN, Tang MX, Berglund L, Mayeux R. APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology*. 1999;53:517–21.
76. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA*. 1999;282:254–60.
77. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*. 2004;61:705–14.
78. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*. 2005;64:1689–95.
79. Knittweis JW, McMullen WA. The effect of apoE on dementia is not through atherosclerosis: the Rotterdam study. *Neurology*. 2000;54:2356–8.
80. Li G, Shofer J, Kukull W, Peskind E, Tsuang D, Breitner JCS, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: A community-based cohort study. *Neurology*. 2005;65:1045–50.
81. Abbott RD, Sharp DS, Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Hakim AA, et al. Cross-sectional and longitudinal changes in total and high-density lipoprotein cholesterol levels over a 20-year period in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Ann Epidemiol*. 1997;7:417–24.
82. Stewart R, White LR, Xue QL, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2007;64:103–7.
83. Sjögren M, Mielke M, Gustafson D, Zandi P, Skoog I. Cholesterol and Alzheimer's disease – is there a relation? *Mech Ageing Dev*. 2006;127:138–47.
84. Sparks DL, Sabbagh MN, Breitter JCS, Hunsaker JC, Team ACLIT. The Ancillary ADAPT Cholesterol. Is cholesterol a culprit in Alzheimer's disease? *Int Psychogeriatrics/IPA*. 2003;15(Suppl 1):153–9.
85. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:343–54.
86. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998;338:1–7.
87. Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, et al. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology*. 2003;60:117–9.
88. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1524–8.
89. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62:1556–60.
90. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disor*. 2006;20:93–100.
91. Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4:103–9.
92. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 2008;71:1057–64.
93. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing*. 2007;36:23–9.
94. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9:204–18.
95. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346:476–83.
96. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ*. 2004;171:897–904.
97. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:306–14.
98. Budge MM, De Jager C, Hogervorst E, Smith AD, Memory OPTI, (OPTIMA) A. Total plasma homocysteine, age, systolic blood pressure, and cognitive performance in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:2014–8.
99. Garcia AA, Haron Y, Evans LR, Smith MG, Freedman M, Roman GC. Metabolic markers of cobalamin deficiency and cognitive function in normal older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:66–71.
100. Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots ML, Hofman A, Breteler MM. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1999;150:283–9.
101. Stewart R, Asonganyi B, Sherwood R. Plasma homocysteine and cognitive impairment in an older British African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1227–32.
102. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:636–43.
103. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, Van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:1774–83.
104. Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;52:1408–12.
105. Wang HX, Fratiglioni L, Frisoni GB, Viitanen M, Winblad B. Smoking and the occurrence of Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal data in a population-based study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:640–4.
106. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ*. 2000;320:1097–102.
107. Reitz C, Den Heijer T, Van Duijn C, Hofman A, Breteler MMB. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2007;69:998–1005.
108. Belleville J. The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. *Nutrition*. 2002;18:173–7.
109. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002;156:445–53.
110. Ruitenberg A, Van Swieten JC, Witteman JCM, Mehta KM, Van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2002;359:281–6.
111. Truelsen T, Thudium D, Grønbaek M, Study CCH. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology*. 2002;59:1313–9.
112. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*. 2003;289:1405–13.
113. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:540–6.
114. Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:316–21.
115. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1003–8.
116. Park H, Hildreth A, Thomson R, O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age Ageing*. 2007;36:157–63.