



DETERIORO COGNITIVO LEVE

Patología asociada al deterioro cognitivo leve. Factores de riesgo y predictivos

Manuel Antón Jiménez* y José Luis González Guerrero

Servicio de Geriátría, Hospital Ntra. Sra. de la Montaña, Complejo Hospitalario de Cáceres, Cáceres, España

RESUMEN

Palabras clave:

Deterioro cognitivo leve
Demencia
Comorbilidad
Factores de riesgo
Ancianos

Clásicamente se han involucrado en el deterioro cognitivo, además del propio envejecimiento, una serie de factores de comorbilidad que intervienen de forma concomitante y retroalimentándose en el continuum de la enfermedad desde las fases prodrómicas. Entre ellos cabe destacar el delirium, las alteraciones nutricionales, del equilibrio y la marcha, infecciones e incluso la progresiva incidencia de neoplasias, pero quizás sea la iatrogenia medicamentosa, y no solo de psicofármacos, la que debe de estar siempre presente en nuestro afinamiento diagnóstico y de estadificación. Entre los factores de riesgo y factores predictivos de evolución a demencia destacamos no solo los tradicionales como hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperlipemia, tabaco, alcohol o síndrome metabólico, sino los más emergentes como fibrilación auricular, inflamación, hiperhomocisteinemia o insuficiencia cardíaca. Por último, es destacable que en edades más longevas cobra más importancia, paradójicamente, la prevención de hipotensión, hipoglucemia, bradicardia, bajo gasto e incluso la malnutrición como factores de riesgo. Finalmente, algunas variables cognitivas como memoria, habilidad lingüística, capacidad lectora y algunas alteraciones en la esfera afectiva deben también valorarse como factores predictivos del deterioro cognitivo leve.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Disorders associated with mild cognitive impairment. Risk factors and predictors

ABSTRACT

Keywords:

Mild cognitive impairment
Dementia
Comorbidity
Risk factors
Older people

Traditionally, cognitive impairment has been associated not only with ageing itself but also with concomitant comorbidities that interact in the disease continuum from the prodromic phases. Notable among these are delirium, nutritional alterations, balance and gait, infections and even a progressive incidence of neoplasms. However, with regard to diagnosis and staging, clinicians should perhaps remain especially alert to the possibility of pharmacological iatrogeny, which is not limited to psychopharmacological treatment. Traditional risk factors for cognitive impairment and factors predictive of progression to dementia include hypertension, hyperglycaemia, hyperlipidaemia, smoking, alcohol, and metabolic syndrome. Emerging factors include atrial fibrillation, inflammation, hyperhomocysteinaemia, and heart failure. Paradoxically, prevention of risk factors such as hypotension, hypoglycaemia, bradycardia, low cardiac output and even malnutrition become more important at more advanced ages. Lastly, some cognitive variables such as memory, language and reading abilities, and some alterations in the affective sphere should also be assessed as predictive factors for mild cognitive impairment.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mantonger@yahoo.es (M. Antón Jiménez).

Introducción

El constructo inicial identificaba al deterioro cognitivo leve (DCL) como el deterioro de una o varias funciones cognitivas que no significaban repercusión funcional, considerándose pues como un estadio preliminar de enfermedad de Alzheimer (EA)¹. La revolución generada por los diferentes criterios diagnósticos posteriores lo han llevado, a nivel conceptual, a separarse absolutamente en los nuevos criterios propuestos por Dubois et al², donde se le considera una entidad diferente y que puede ser precursor de otros procesos no EA. Posteriormente, los criterios NIA-AA³ vuelven a considerar al DCL como una entidad que presentarán los pacientes sin criterios de demencia, que mantienen su independencia funcional, pero en el que se objetivan déficits de uno o más dominios cognitivos y que pueden evolucionar o no a EA, dependiendo de que existan o no biomarcadores, tanto de depósito como de degeneración neuronal. Además, es evidente que la población diana es anciana, y cada vez más anciana, con muchos más factores orgánicos, psíquicos, psicológicos y ambientales intercurrentes en el proceso de enfermedad. Por todo ello, esta confusión terminológica se acentúa en la población anciana, haciendo más difícil todavía el diagnóstico precoz. En este capítulo se van a analizar, de forma breve, precisamente estos procesos comórbidos al DCL (en el concepto de NIA-AA), con afectación funcional concomitante, y por tanto, tan difícil de cuantificar y de deslindar, que pueden interferir en el diagnóstico o en el estadio evolutivo de la enfermedad. Por último se revisarán, de forma sucinta y actualizada, los factores de riesgo y predictivos de evolución a demencia que han demostrado significación estadística.

Comorbilidad en el deterioro cognitivo leve

En el caso del DCL, la indemnidad de la función en relación con su funcionalidad previa marca el límite en relación con la demencia. No obstante, existen muchos factores que pueden modificar el estado cognitivo y funcional que pueden concretarse en enfermedades intercurrentes e iatrogénicas. Por tanto, podemos enfatizar que todos los síndromes geriátricos pueden coexistir o influir en el deterioro cognitivo (DC). Entre ellos destacamos:

- *Delirium*. La edad avanzada y la vulnerabilidad cerebral, especialmente en relación con la reserva cognitiva, hacen muy frecuente la coexistencia en el paciente anciano de DC y delirium. La característica transitoriedad y reversibilidad del delirium, a diferencia del DC, no es un límite tan preciso en el anciano. Es más, las evidencias presentan unas tasas bajas de recuperación funcional, con progresión geométrica de persistencia de síntomas en relación con el número de cuadros confusionales al año de seguimiento, y mayores tasas de progresión a demencia y mortalidad a los 3 años de seguimiento⁴. A corto plazo (6 meses), el riesgo de dependencia se duplica y persisten síntomas cognitivos, y a largo plazo (12 meses) aumenta la incidencia de demencia sin DCL conocido. En un metaanálisis que revisa 9 estudios publicados⁵, en 4 de ellos se relaciona delirium con declive cognitivo y en otros 4 mayor incidencia de demencia de reciente diagnóstico. Por otra parte, también se ha relacionado con la fragilidad y con factores de riesgo vascular, constituyéndose por todo ello como un excelente marcador de fragilidad.
- *Síndrome de inmovilidad y caídas*. Es bien conocido que la inmovilidad influye en la funcionalidad del individuo, que deja de realizar y planificar las actividades cotidianas que la persona realizaba de forma rutinaria, alterando las funciones cognitivas de forma rápida.
- *Alteraciones nutricionales*. Las carencias de vitamina B₁₂, o del complejo vitamínico B, se han involucrado desde antaño en trastornos de la atención y de otras áreas cognitivas. El déficit

de Vitamina D también se ha demostrado como de importancia en el desarrollo de DC en fases iniciales. Aunque está bien demostrado que el consumo de omega 3 y omega 6 en pacientes de mediana edad influye de forma significativa en el menor DC, aún no se ha demostrado en estudios de intervención su eficacia en la prevención de su evolución a demencia.

- *Procesos infecciosos*. Son factores precipitantes de delirium y, por tanto, resulta de gran utilidad su prevención mediante la vacunación (neumococo).
- *Neoplasias*. La propia alteración del sistema inmunitario y el mayor desarrollo de neoplasias en esta población diana pueden coexistir con la alteración de funciones cognitivas en relación con la quimioterapia adyuvante, pero, paradójicamente, varios estudios han sugerido que el cáncer está asociado con un riesgo reducido de desarrollar DCL y EA. Sin embargo, al estudiar esta asociación, no se deben obviar muchos factores que pueden sesgar estas conclusiones, como el efecto de la mortalidad en la selección de la población anciana, las disparidades sociales o la reserva cognitiva previa de los individuos⁶.
- *Iatrogenia medicamentosa*. Toda la comorbilidad previa genera polifarmacia, tanto justificada como innecesaria, y con ello iatrogenia, influyendo decisivamente en el circuito sináptico y en los neurotransmisores. Varios estudios han objetivado una asociación directa entre polifarmacia y desarrollo de DC incipiente, sobre todo con psicofármacos (benzodiazepinas, antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos y anticonvulsivos), pero también con diuréticos e hipotensores, por bajo flujo cerebral e infartos silentes secundarios.

Factores predictivos y de riesgo para el deterioro cognitivo leve en ancianos

Son muchos los factores predictores del DC y del inicio de la demencia. Entre ellos se citan la edad, el sexo, el nivel educativo, la historia familiar de demencia o el ser portador del alelo de la apolipoproteína E (ApoE4), las dificultades en la memoria, los problemas de la marcha o el volumen del hipocampo. Podemos diferenciar factores predictores biológicos, psicológicos o sociodemográficos, en los que la intervención temprana podría retrasar las consecuencias negativas.

Factores predictores y de riesgo biológicos/orgánicos

- *Hipertensión arterial (HTA)*. Aunque estudios epidemiológicos longitudinales en personas más jóvenes establecen una clara asociación entre HTA y DCL, en los más ancianos no existe una asociación concluyente ni una relación en U. La investigación epidemiológica, tal vez por problemas metodológicos, no proporciona una evidencia clara de la relación casual con EA de inicio. Estudios transversales sí muestran una asociación con DCL amnésico y no amnésico⁷. Los estudios prospectivos de cohortes más amplios concluyen que la HTA se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de DCL tras ajustar por edad y sexo. Además aumenta el riesgo de aparición de microhemorragias, infartos silentes y lesiones de la sustancia blanca, con mayor riesgo de DC. Pero, ¿qué es lo que ocurre con los estudios de intervención? El tratamiento reduce el riesgo de demencia por cualquier causa en un 9% respecto del grupo control, pero este efecto se reduce a medida que aumenta la edad y la evidencia de infartos silentes; de hecho, algunos autores señalan que aunque existen argumentos razonables de que disminuir la presión arterial previene el DC en ancianos jóvenes no es útil en mayores de 80 años⁸. La escasez de estudios en ancianos condiciona cualquier conclusión general.
- *Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*. La hiperglucemia aguda y, sobre todo, la crónica, pero también la hipoglucemia y la disminución

de sensibilidad cerebral a insulina y de insulina cerebral se han involucrado como mecanismos patogénicos para el desarrollo de DC. Estudios epidemiológicos transversales y prospectivos en DM2 y DCL, han demostrado una fuerte interacción con HTA, dislipemia y obesidad, sobre todo si coexiste con ApoE4. Aunque está demostrado que acelera el deterioro, existe controversia en los estudios epidemiológicos. Un modesto pero ilustrativo estudio español de casos-controles, que analiza factores de riesgo independientes de conversión de DCL a demencia, muestra una tasa de conversión a demencia del 57,4% en diabéticos, frente al 42,6% ($p < 0,002$), sin diferencias en el tipo de demencia. Solo la DM y la ApoE4 eran factores de riesgo independiente de conversión a demencia con DCL⁹. En la población anciana, los estudios longitudinales que evaluaron tanto la diabetes como la demencia muestran un patrón bastante consistente. En general, la incidencia de demencia se incrementó en un 50-100% en relación con las personas sin diabetes. Este aumento del riesgo incluyó tanto la EA como la demencia, con un aumento del riesgo de EA de 50-100% y un aumento del riesgo de demencia vascular (DV) de 100-150%¹⁰. En un estudio que incluyó 783 pacientes (edad media 74 años), con 12 años de seguimiento, un 18,9% desarrolló demencia, con un 34% en los pacientes hipoglucémicos, casi el doble que en los no hipoglucémicos. Esta asociación bidireccional fue independiente de la edad, el sexo, el nivel de escolarización e incluso de comorbilidades¹¹. Se sabe que en los pacientes diabéticos se afecta más precozmente la velocidad de procesamiento (sobre todo verbal) y la velocidad de planificación motora, y la atención sostenida y dividida, con un riesgo relativo de desarrollo de EA de 1,46, que se dobla para DV (2,49)¹². Por último, los mecanismos etiopatogénicos comunes de ambas entidades, señalización deficiente de insulina, disfunción mitocondrial con inflamación, disfunción vascular, acúmulo de productos finales de la glicación con apoptosis y muerte celular, así como la nueva valoración de la β -amiloides y el factor de revestimiento proteico COPI, plantean un complicado proceso y se ha propuesto el término de diabetes tipo 3 como la situación que se da cuando la hiperinsulinemia, en respuesta a la resistencia a la insulina, comporta una disminución de la insulina efectiva cerebral, conllevando una mala regulación de la enzima degradante de la insulina y una acumulación de β -amiloides, con atractivas implicaciones en nuevas terapias¹³.

- **Obesidad y síndrome metabólico (SM).** Se asocian con un aumento del riesgo de demencia, con independencia de la DM y la comorbilidad vascular. Tres estudios transversales mostraron relación entre SM y DC; pero, por el contrario, 2 estudios transversales y otros longitudinales no demostraron una relación estadísticamente significativa. Sin embargo, sí demostraron una clara asociación con infartos silentes, tanto en pacientes sanos como en aquellos con fibrilación auricular (FA), DM o HTA asociada, relacionándose con la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral. Paradójicamente, sí se ha demostrado, en un estudio reciente en ancianos, que el índice de masa corporal bajo constituye un factor predictivo para la progresión a DCL y demencia¹⁴.
- **Tabaco.** Es un factor de riesgo de varias enfermedades crónicas, pero su relación con los distintos subtipos de demencia es controvertida. Un metaanálisis de 19 estudios prospectivos, con una edad media de 74 años, muestra en los fumadores activos mayor riesgo de DV (79%) pero también de EA (79%) y cualquier demencia (27%), sin diferencia entre los fumadores activos con los exfumadores en el riesgo de la demencia de tipo vascular u otras, pero sí con la EA (70%).
- **Alcohol.** Aunque son de sobra conocidos los efectos negativos sobre la atención, concentración y velocidad de procesamiento, varios estudios longitudinales concluyen que el consumo mo-

derado de alcohol sería protector sobre los cambios cognitivos relacionados con la edad, EA, DCL y DV¹⁵.

- **Ejercicio físico.** Hay muchos estudios observacionales y de intervención, pero pocos y contradictorios estudios prospectivos: parece ser que retrasa más que previene. Un estudio italiano de seguimiento (4 años) demuestra que disminuye el riesgo de DV (76%), pero no el de EA¹⁶.
- **FA.** Varios estudios recientes muestran la creciente evidencia de asociación entre FA y DC, independientemente o no de la incidencia de ictus. Un metaanálisis de 21 estudios muestra una asociación significativa con DC, con y sin infarto lacunar concomitante, datos que se corroboran en un estudio prospectivo, de base comunitaria, donde se evalúa FA y función cognitiva en pacientes sin ictus tras su seguimiento durante 7 años. Los resultados establecen, de forma estadísticamente significativa, que los pacientes con FA tienen más probabilidad de presentar DC y a edades más precoces¹⁷. Se ha elucidado con las causas determinantes de esta implicación, como hipoperfusión cerebral, hipercoagulabilidad o leucoaraiosis, pero el factor inflamatorio parece ser el que mayores perspectivas suscita.
- **Insuficiencia cardíaca (IC).** La IC y la demencia son patologías médicas comunes en las personas mayores. La IC y la menor fracción de eyección están relacionadas con una peor función cognitiva, y son un factor de riesgo para demencia¹⁸. Los pacientes con IC muestran una pérdida de sustancia gris en las áreas del cerebro que se cree que son importantes para la memoria, el razonamiento y la planificación¹⁹. La IC es también un factor de riesgo de embolia cerebral múltiple, lo que podría conducir a DC.
- **Homocisteinemia.** Un metaanálisis con 13 estudios transversales y 4 prospectivos demuestra la asociación de valores elevados en DV > EA > placebo²⁰. Concretamente, un estudio australiano diseñado en varones ancianos, objetivó que al doblarse los valores de homocisteína se elevaba el riesgo de demencia (*hazard ratio*: 1,48; intervalo de confianza del 95%, 1,1-2), que aumentaba exponencialmente si los valores de homocisteína eran > 15 $\mu\text{mol/l}$ ²¹. Sin embargo, otros estudios no han revelado una clara asociación con DCL. Así, en una cohorte de sujetos seguidos una media de 5 años, lo que se demostró fue una asociación con infarto silente, densidad de ovillos y grado de atrofia temporal asociadas a lesiones hiperintensas en la sustancia blanca, muy probablemente por un mecanismo inflamatorio²². Por otro lado, cabe recordar que los estudios de intervención no establecen claramente que el tratamiento prolongado con vitamina B y ácido fólico desde edades medias de la vida, con repercusión en la homocisteinemia, reduzcan el posterior riesgo de desarrollar demencia.
- **Inflamación.** Desde el Honolulu-Asia Aging Study (25 años de seguimiento), se tiene evidencia epidemiológica del impacto que tiene la inflamación crónica sobre el inicio y progresión del DC. Estudios recientes implican marcadores de inflamación específicos en DV (factor de necrosis tumoral [TNF] α) o en EA (interleucina [IL]-6). En ancianos, el aumento de marcadores inflamatorios se asocia con alteración de la función cognitiva y declinar cognitivo²³. Muchos estudios sobre citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF α) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10) asocian una respuesta inflamatoria común a varios procesos, sobre todo en demencias de inicio vasculares y mixtas, pero también en todas las degenerativas.

Predictores psicológicos/mentales del deterioro cognitivo

La ejecución en pruebas de recuerdo demorado y de reconocimiento visual y espacial parece predecir significativamente el grado de DC transcurridos 7 años desde la evaluación cognitiva inicial. El Mini-Examen Cognitivo de Lobo también ha mostrado su capacidad

predictiva del DC en nonagenarios cognitivamente intactos a los 2 años de seguimiento²⁴. En general, parece ser que los fallos en diferentes tareas de memoria se perciben como indicadores significativos del inicio del DC en la vejez, incluso varios años antes de que este se manifieste de forma ostensible para el anciano o sus familiares²⁵. Petersen et al¹ llevaron a cabo un estudio longitudinal en el que identificaron un rendimiento bajo en pruebas de memoria declarativa como un predictor del desarrollo posterior de demencia. Además, diferentes estudios señalan el pobre rendimiento en tareas de recuerdo inmediato y demorado, en memoria de trabajo, en pruebas de reconocimiento y en aprendizaje asociativo y denominación como predictores del DC posterior. Más recientemente se han incluido las dificultades en memoria episódica y semántica como predictoras del DC. En cualquier caso, es previsible que el DC en ancianos se inicie con fallos de memoria de diferentes tipos, característicos del DC asociado al incremento de la edad. Tener una capacidad lingüística disminuida también podría predecir el desempeño cognitivo durante la senectud. Así, se sugiere que la habilidad lectora puede predecir los cambios cognitivos observados con el paso del tiempo²⁶. La plasticidad cognitiva predice significativamente el estado cognitivo de los mayores tras 2 años de seguimiento²⁷. Algunas investigaciones señalan que la vitalidad emocional y la orientación positiva ante la vida predicen un menor DC, menor incidencia de depresión y un mejor funcionamiento a los 10 años de seguimiento. La depresión constituye un factor de riesgo para el DC en el anciano y, además, predice exitosamente el curso del DC a los 3 años de seguimiento.

En cuanto a la conversión en demencia según el tipo de DCL, el subtipo amnésico fue el que con mayor frecuencia y más rápidamente progresó a demencia, tanto a los 6 meses (20%) como a los 12 meses (15%), y la edad y la jubilación fueron factores siempre implicados.

Predictores sociodemográficos del deterioro cognitivo

La reserva cognitiva, la educación y la participación en actividades sociales y de ocio también están estrechamente relacionadas con el devenir cognitivo en la vejez. Por otra parte, la soledad está fuertemente asociada con DC, y la asociación entre los altos valores de amiloide y la soledad también fue más fuerte en los portadores de ApoE4 que en los no portadores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnick RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-8.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-46.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging-Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
- Rockwood K. The prognosis of delirium. *The Canadian Alzheimer Disease Review*. 2001; December:4-8.
- Jackson K, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev*. 2004;14:87-98.
- Hanson HA, Horn KP, Rasmussen KM, Hoffman JM, Smith KR. Is cancer protective for subsequent Alzheimer's disease risk? Evidence from the Utah population database. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2016; pii: gbw040. [Epub ahead of print]
- Li X, Zhang J, Liang Y, Chen Y, Chen K, Wang J, et al; Beijing Ageing Brain Rejuvenation Initiative. Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61:2111-9.
- Castilla Guerra L, Fernández-Moreno MC, Álvarez-Suero J, Jiménez-Hernández MD. ¿Puede el tratamiento de la hipertensión arterial ayudar a prevenir la demencia? *Rev Neurol*. 2013;56:91-100.
- Ciudin A, Simó-Servat O, Valladares S, Ruiz A, Hernández C, Boada M, et al. La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo independiente para la conversión a demencia en paciente con deterioro cognitivo leve. Complicaciones de la diabetes. *Avances en Diabetología*. 2014;30 Especial XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes:45.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64-74.
- Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:1300-6.
- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42:484-91.
- Formiga F, Pérez-Maraver M. Diabetes mellitus tipo 3. ¿El renacer de la insulina inhalada? *Endocrinol Nutr*. 2014;61:173-5.
- Cova I, Clerici F, Maggiore L, Pomati S, Cucumo V, Ghirelli R, et al. Body mass index predicts progression of Mild cognitive impairment to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41:172-80.
- Anstey KJ, Von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166:367-78.
- Ravaglia G, Forti P, Luciccare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology*. 2008;70:1786-94.
- Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Sitlani CM, Dublin S, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81:119-25.
- 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 Int Med*. 2006;166:1003-8.
- Almeida OP, Garrido GJ, Beer C, Lautenschlager NT, Arnolda L, Flicker L. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1769-76.
- Ho RC, Cheung MW, Fu E, Win HH, Zaw MH, Ng A, et al. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:607-17.
- Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Hankey GJ, Norman PE, Van Bockxmeer FM, et al. Plasma homocysteine and MTHFR677T polymorphism as risk factors for incident dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:70-5.
- Hooshmand B, Polviloski T, Kivipelto M, Tanskanen M, Myllykangas L, Erkinjuntti T, et al. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study. *Brain*. 2013;136:2707-16.
- Trollor JN, Smith E, Baune BT, Kochan NA, Campbell L, Samaras K, et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sidney Memory and Aging Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:569-78.
- Formiga F, Ferrer A, Reñe R, Riera A, Gascon J, Pujol R. Factors predicting 2-year cognitive decline in nonagenarians without cognitive impairment at baseline: The NonaSantfeliu Study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1152-4.
- Chodosh J, Reuben DB, Albert MS, Seeman TE. Predicting cognitive impairment in high-functioning community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1051-60.
- Manly JJ, Touradji P, Tang M, Stern Y. Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25:680-90.
- Calero-García MD, Navarro-González E, Muñoz-Manzano L. Influence of level of activity on cognitive performance and cognitive plasticity in elderly persons. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;45:307-18.