



Papel del enfermero en la prevención y control de factores de riesgo modificables en la Enfermedad de Alzheimer

Alexander Reyes Moséguez

Co-tutores:

- Miriam González Gómez
- Ignacio de la Cruz Muros

Grado en Enfermería
Facultad de Ciencias de la Salud: Sección de Enfermería
Universidad de La Laguna
Sede Tenerife
04/06/2021

Índice

RESUMEN.....	3
PALABRAS CLAVE.....	3
ABSTRACT.....	4
KEYWORDS.....	4
INTRODUCCIÓN.....	
1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA EA.....	7
1.1 Comorbilidades.....	8
1.1.1 Enfermedades vasculares.....	8
1.1.1.1 Hipertensión.....	9
1.1.1.2 Accidente cerebrovascular.....	10
1.1.1.3 Enfermedad cardíaca.....	11
1.1.1.4 Hipercolesterolemia.....	11
1.1.1.5 Angiopatía amiloide cerebral.....	12
1.1.1.6 Relación de las enfermedades cerebrovasculares con el plegamiento incorrecto de proteínas.....	13
1.1.2 Diabetes tipo 2.....	14
1.1.3 Obesidad.....	15
1.2 Psicosocial.....	
1.2.1 Depresión.....	16
1.2.2 Falta de actividades de ocio cognitivas.....	16
1.2.3 Soledad.....	17
1.3 Estilo de vida.....	
1.3.1 Sedentarismo.....	17
1.3.2 Alteración del sueño.....	18
1.3.3 Tabaquismo.....	19
1.3.4 Alcoholismo.....	20
1.4 Dieta.....	20-22
Planteamiento y objetivos.....	23
Materiales y métodos.....	24
Resultados.....	25-30
Conclusión y discusión.....	31
Referencias bibliográfica.....	32-38

RESUMEN

A pesar de que hace más de un siglo que se descubrió la Enfermedad de Alzheimer (EA), no existe aún una cura que pueda detener, ralentizar o revertir la progresión de esta enfermedad neurodegenerativa. Independientemente del tremendo esfuerzo que ha realizado el campo científico para encontrar tratamientos efectivos para la EA, los candidatos prometedores fallan cuando se prueban en pacientes con EA. Todos estos intentos han fracasado probablemente porque la intervención terapéutica se ha llevado a cabo cuando la patología estaba muy avanzada o porque estaba enfocada en uno de los factores de esta enfermedad multifactorial. Por tanto, una estrategia alternativa para luchar contra la EA podría ser la prevención de los factores de riesgo modificables (FRM) conocidos y los mecanismos relacionados con esta enfermedad. Esto incluye el manejo adecuado de las comorbilidades asociadas, como enfermedades vasculares (hipertensión, ACV, enfermedad cardíaca), diabetes, obesidad y depresión, así como la modificación del estilo de vida y los hábitos nocivos. El objetivo de este TFG ha sido llevar a cabo la elaboración de una guía para abordar los FRM en la práctica clínica, mediante una revisión bibliográfica sobre la interacción de los FRM en el desarrollo y la progresión de la EA. Con la finalidad de que pueda usarse como una herramienta útil en la detección de los FRM mediante la recogida de datos a través de un cuestionario, la observación y el examen físico, teniendo el enfermero un papel proactivo en el control y prevención de algunos riesgos de esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, factores de riesgo modificables, comorbilidades, enfermedades vasculares, hipertensión, diabetes, obesidad, depresión, estilo de vida y deterioro cognitivo.

ABSTRACT

Despite the fact that it has been more than a century since the Alzheimer's disease (AD) was discovered, there is not yet a cure that can stop or reverse the progression of this neurodegenerative disease. Regardless of the huge effort the scientific field has done to find treatments effective for AD, promising candidates fail when they are tested in patients with AD. All these attempts have probably failed because the therapeutic intervention has been performed when the pathology was very advanced or because it was focused on one of the factors of this multifactorial disease.

Therefore, an alternative strategy to fight AD could be the prevention of modifiable risk factors (MRF) known, and mechanisms related to the disease. This includes adequate management of associated comorbidities, such as vascular diseases (hypertension, CVA, heart disease), diabetes, obesity and depression, as well as modification of lifestyle and toxic habits. The objective of this work has been to carry out the creation of a guide to approach MRF in clinical practice, through a bibliographic review on the interaction of MRF in the development and progression of AD. In order to it can be used as a useful tool in the detection of MRF by collecting data through a questionnaire, observation and physical exam, in which the nurse will have a proactive role in the control and prevention of some risks of this disease.

Key words: Alzheimer's disease, modifiable risk factors, comorbidities, vascular diseases, hypertension, diabetes, obesity, depression, lifestyle and cognitive impairment.

INTRODUCCIÓN

Alois Alzheimer describió por primera vez, hace más de 100 años, la enfermedad neurodegenerativa que llevaría su nombre y las características patológicas de las placas extracelulares de β amiloide y los ovillos neurofibrilares intracelulares que, en la actualidad, siguen siendo necesarias para su diagnóstico patológico.

Una gran cantidad de estudios ha mostrado la relación entre el incorrecto plegamiento, agregación y acumulación cerebral de agregados proteicos y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA), desencadenantes de las alteraciones patológicas posteriores que dan lugar a la enfermedad clínica (Moreno -González y Soto, 2011).

La EA es una enfermedad progresiva, irreversible y es la forma más común de demencia. Este trastorno se manifiesta gradualmente en los afectados y durante su curso aparecen cambios en el comportamiento y la personalidad. Además, se produce una disminución de las funciones motoras y de las capacidades cognitivas (como la toma de decisiones, el lenguaje, y la capacidad de reconocimiento de las personas). Estos cambios producen en los individuos afectados una pérdida de autonomía provocando una incapacidad para desarrollar actividades de la vida cotidiana (Castellani et., 2011).

Actualmente, no existe una cura definitiva para esta enfermedad. El tratamiento y la atención diaria de estos pacientes son costosos en los aspectos emocionales y económicos. Además, los fármacos usados solo alivian los síntomas, que son invariablemente fatales. La mayoría de los ensayos clínicos recientes se centran en inhibir a los principales culpables de la patología de esta enfermedad, es decir, se centran en bloquear mediante inmunoterapia o inhibidores enzimáticos (inhibidores de BACE) la producción y formación de agregados de β amiloide, el uso de AINES para reducir la inflamación; e incluso terapia con células madre. Sin embargo, todos estos intentos han fracasado probablemente porque la intervención terapéutica se lleva a cabo cuando la enfermedad está muy avanzada o porque el tratamiento no está bien dirigido (Mehta et al., 2017). También podría ser que el enfoque propuesto se dirija solo a uno de los factores de esta enfermedad multifactorial.

La EA constituye aproximadamente el 75% de todos los casos de demencia diagnosticados en el mundo. Según el Informe Mundial sobre el Alzheimer, en 2017, 46,8 millones de personas padecían demencia en todo el mundo y se espera que esta cifra se duplique cada 20 años (Patterson 2018). Aproximadamente entre el 5-8% de los individuos mayores de 65 años están afectados por demencia tipo Alzheimer y los porcentajes van aumentando con la edad, afectando entre el 15-20% a mayores de 75 años y al 25-50% de los mayores de 85 años.

Dentro de la EA se diferencian dos tipos:

La **EA de inicio temprano**: que representa aproximadamente entre el 1% y el 6% de todos los casos y la edad de inicio varía entre los 30 y 65 años, pudiendo heredarse como un trastorno autosómico dominante con una penetración casi completa. La forma autosómica dominante de la enfermedad está ligada a mutaciones en al menos uno de tres genes: el gen APP, el gen presenilina1 (PSEN1) y el gen presenilina 2 (PSEN2).

La **Enfermedad de Alzheimer esporádica**: representa un 95% de los casos y se caracteriza por presentar los primeros síntomas de la enfermedad a partir de los 65 años, aunque en diferentes estudios longitudinales se ha observado que existe un desfase temporal entre la neurodegeneración cerebral y el inicio de los síntomas, apareciendo los signos patológicos décadas antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad (Weller y Budson 2018).

Si bien existe una mayor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, su causa aún no se ha descubierto por completo y es probable que sea multifactorial; la edad y la genética son importantes factores de riesgo, pero también las condiciones médicas, como accidente cerebrovascular, diabetes e hipertensión (Edwards et al, 2019).

1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA EA:

En algunas revisiones, especialmente en la de Henderson (1988), se han identificado muchos factores de riesgo asociados con la demencia en general y con la enfermedad de Alzheimer en particular. Henderson (1988), analizó más de 20 factores de riesgo diferentes asociados con la EA y propuso una patogénesis común sobre cómo podrían causar los cambios patológicos característicos de la EA; Placas seniles de β amiloide y ovillos neurofibrilares de tau. Investigaciones recientes mantienen algunos de los factores discutidos por Henderson (1988), sin embargo excluyen otros e identifican nuevos factores de riesgo. En otra revisión, se identificaron más de 60 factores de riesgo ambientales asociados con la EA (Killin et al., 2016). Actualmente, sigue siendo un gran desafío explicar cuántos factores de riesgo podrían contribuir a la EA. Por otro lado, en la revisión realizada por Armstrong (2019), se pudo identificar a unos 51 factores de riesgo, divididos en 7 categorías: demográfica, genéticas, estilo de vida, médica, psiquiátrica, ambiental e infecciosa (ver tabla 1).

Grouping	Risk factor	Grouping	Risk factor
Demographic	Age [43,78,76]		Malnutrition [1,76,189]
	Education [76,92]		Poor diet [65,167,168,176,196]
	Gender [76]		Smoking [37,76,173]
	Race [76]	Medical	Cancer [173]
	Social class [76]		Cardiovascular disease [76,95,116]
	Congestive heart failure [76,81]		
	Immune system dysfunction [12,128,141,158]		
	Micro-infarcts [27]		
Genetics	Amyloid precursor protein (<i>APP</i>) [39,58]*		Obesity [31,71,125,185]
	Presenilin 1 and 2 (<i>PSEN1/2</i>) [112,170]*		Poor cholesterol homeostasis [110]
	Apolipoprotein E (<i>APOE</i>) [110,166,181]		Poorly controlled type-2 diabetes [4,118,124]
	ATP-binding cassette transporter A1 (<i>ABCA1</i>) [105]		Stroke [203]
	Adaptor protein evolutionarily conserved signalling intermediate in Toll pathway (<i>ECSIT</i>) [175]		Traumatic brain injury (TBI) [53,76,80,93,129,130,131,139,169]
	Clusterin gene (<i>CLU</i>) [150]	Psychiatric	Depression [50,21]
	Estrogen receptor gene (<i>ESR</i>) [162]		Early stress [82,148]
	Fermitin family homolog 2 gene (<i>FERMT2</i>) [38]	Environmental	Air pollution [101]
	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (<i>GAPDH</i>) [5]		Calcium deficiency [76]
	Histocompatibility locus antigen (HLA class III) [40,77,190]		Geographic location [76]
	mtDNA haplotype [165]		Metals (especially aluminium, copper, zinc) [16,86,147,156]
	Transferrin gene (<i>Tf</i>) [194]		Military service [60]
	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (<i>TREM 2</i>) [161]		Organic solvents [76]
	Vascular protein sorting-10 domain (<i>VpS10</i>) genes [108]		Occupation [101,147]
	Vitamin D receptor gene (<i>VDR</i>) [193]	Vitamin deficiency [68,126,139]	
Epigenetic factors [106,107]	Infection	Bacteria, e.g. <i>Chlamydomphila pneumonia</i> , <i>Treponema</i> [19,55,133]	
		Dental infections [159]	
Lifestyle		Fungi [7]	
Alcohol [65]		Viruses [114,164,197]	
	Lack of exercise [76,102,152]		
	Lack of cognitive activity [92,174]		

Tabla 1: Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Alzheimer. Tabla tomada de Armstrong, 2019.

Algunos factores de riesgo pueden aumentar la propensión a la EA, como el envejecimiento, el sexo y la genética, considerándolos factores que no se pueden modificar, sin embargo, hay otros factores de riesgo, en términos de afecciones médicas tratables y opciones de estilo de vida, que sí se pueden modificar para poder controlar y prevenir, en etapas tempranas, el desarrollo de la EA. Estos factores de riesgo se denominan: **factores de riesgo modificables (FRM)**. Estos tienen sus propios mecanismos biológicos que pueden contribuir a la etiología y patología de la EA. Según la revisión de la literatura, los FRM para la enfermedad de Alzheimer se pueden encuadrar en cuatro categorías: médicas/comorbilidades, psicosociales, estilo de vida y dieta.

A continuación se procederá a la discusión sobre las interacciones de los FRM en el desarrollo y la progresión de la EA en base a la literatura actual. Además, a partir de ahora evaluaremos aquellos factores de riesgo relacionados con la EA esporádica, dado que el Alzheimer esporádico representa más del 90% de los pacientes con Alzheimer y porque las causas que la producen probablemente incluyen una combinación de factores; vasculares, hipertensión, diabetes, ambientales, del estilo de vida, etc., aunque se ha observado que ninguno de estos factores por si solo sea la causa determinante para su inicio.

1.1. COMORBILIDADES

Existen evidencias científicas del vínculo entre varios factores de riesgo y la demencia. Dichos factores de riesgo incluyen: factores de riesgo vasculares (enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca, hipertensión y angiopatía amiloide cerebral), diabetes tipo2, obesidad, depresión y algunos estilos de vida en la mediana edad.

1.1.1. Enfermedades vasculares

La red de vasos cerebrovasculares y los mecanismos de control neurovasculares tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la actividad e integridad del cerebro, asegurando un flujo sanguíneo constante (Iadecola, 2004). En este proceso, la unidad neurovascular, una entidad constituida por: neuronas, pies astrocíticos y células

endoteliales vasculares, tiene una función crucial. Las alteraciones de este sistema vascular pueden dar lugar a una reducción de la perfusión cerebral global y, como consecuencia, a la disfunción y deterioro cognitivo (Iadecola, 2013). Por lo tanto, las patologías vasculares pueden ser señas de identidad neuropatológicas de la EA (de la Torre, 2018). Existe un creciente cuerpo de evidencia que apoya la idea de los factores vasculares como contribuyentes de los mecanismos patológicos de la EA. Epidemiológicamente, se han demostrado diferentes factores de riesgo de enfermedades vasculares como factores de riesgo significativos para la EA (Panpalli Ates et al., 2016).

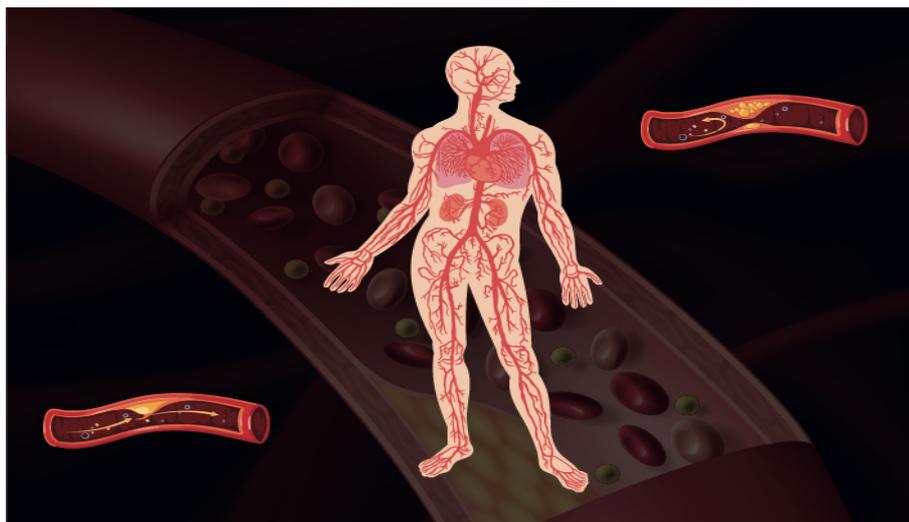


Foto disponible en: <https://apacve.pe/informacion-para-pacientes/que-son-las-enfermedades-vasculares/>

1.1.1.1. Hipertensión

Un historial de prehipertensión y/o hipertensión en la mediana edad o al final de la vida aumenta el riesgo de desarrollar demencia y la neuropatología de la EA (Dickstein et al., 2010; Gottesman y col., 2017a). El estudio de Honolulu-Asia reveló que los pacientes hipertensos mostraron abundantes placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares en el cerebro y tenían el hipocampo atrofiado (Launer et al., 2000). Además, la presión arterial alta produce

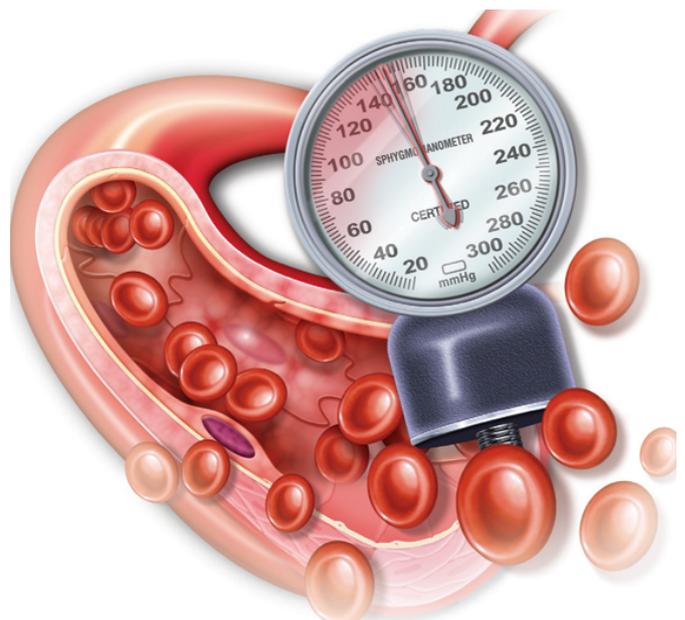


Foto disponible en: <http://www.cardiomet.org/tomaelcontroladultos/>

aterosclerosis en las arterias cerebrales, bloqueando el suministro de sangre cerebral (Ninomiya et al., 2011), dando lugar a infartos lacunares o corticales y, en última instancia, a deterioro cognitivo (Dickstein et al., 2010). Una revisión realizada sobre estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios mostró que los tratamientos para la hipertensión (en particular, bloqueadores de los canales de calcio y del sistema renina-angiotensina) pueden reducir el riesgo de demencia (Rouch et al, 2015). Por tanto, la hipertensión podría ser uno de los factores de riesgo más importantes para la EA.

La hipertensión es el principal factor de riesgo de los ACVs (accidentes cerebrovasculares), un fenómeno que priva del suministro de sangre al cerebro.

1.1.1.2. Accidente cerebrovascular (ACV)

La historia clínica de accidentes cerebrovasculares se asocia con una prevalencia de demencia, denotada como demencia post-accidente cerebrovascular (Pendlebury y Rothwell, 2009), duplicando el riesgo de desarrollar EA en ancianos (Sun et al., 2006).

Entre los pacientes con accidente cerebrovascular único o múltiple, la demencia posterior a un accidente cerebrovascular es un resultado común. Hay varios procesos que potencialmente vinculan la EA con el accidente cerebrovascular. Se ha propuesto que el ACV podría promover la producción de β A, frenar la eliminación de β A, y/o agravar la pérdida sináptica y neuronal desencadenada por la patología de β A y tau (Sun et al., 2008; Garcia-Alloza et al., 2011; Hongpaisan et al., 2011).

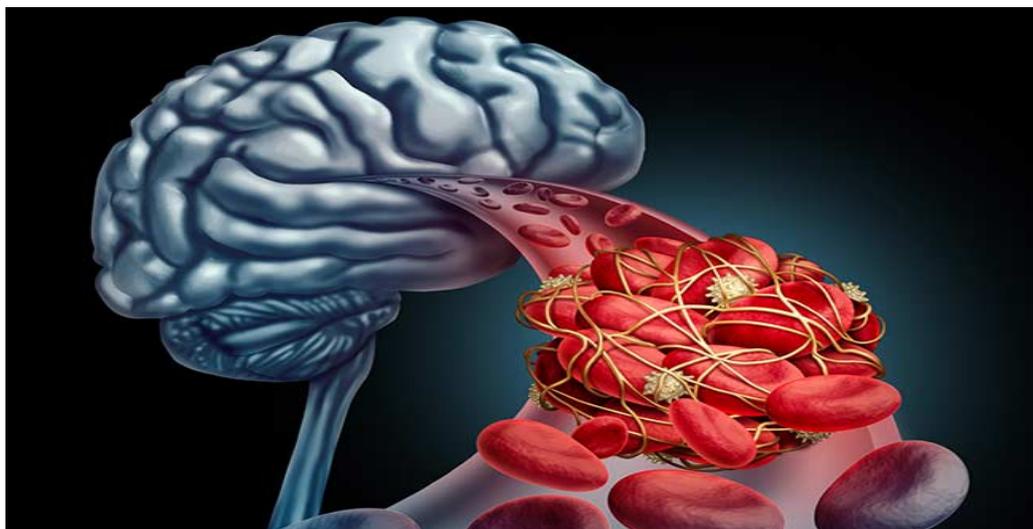


Imagen disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=93465>

1.1.1.3. La enfermedad cardíaca

La enfermedad cardíaca (fibrilación auricular, arritmias o paro cardíaco) produce una reducción de la perfusión cerebral, lo que da lugar a daño de las células nerviosas (Kwok et al., 2011), disfunción cerebral y deterioro cognitivo (Alosco et al., 2013). La fibrilación auricular se conoce como otro factor de riesgo de los ACV, lo que aumenta la prevalencia de la EA y la demencia (Ott et al., 1997; Kilander et al., 1998). La asociación entre insuficiencia cardíaca y deterioro cognitivo está apoyada por la inducción de hipoxia cerebral y pérdida neuronal después de un evento de hipoperfusión (Muqtadar et al., 2012). Además, se ha informado una elevación en los niveles séricos de β A después de un episodio de paro cardíaco, que también contribuiría a la neuropatología de la EA (Zetterberg et al., 2011). En general, las enfermedades cardiovasculares parecen inducir una falta de perfusión/oxigenación en el cerebro, lo que puede conducir a un deterioro cognitivo y demencia mediada por un aumento de los niveles de β A debido a diferentes mecanismos. Aunque los agregados de β A ya existentes también pueden inducir un deterioro de la perfusión cerebral, los antecedentes de hipertensión, accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca pueden considerarse un factor de riesgo de desarrollar la EA.

1.1.1.4. Hipercolesterolemia

El colesterol se ha asociado siempre a la EA. Niveles altos de colesterol se relacionan con un aumento de los niveles de β A y un mayor deterioro de la capacidad cognitiva y progresión en la EA. El colesterol parece afectar a la degradación del β A y a su producción (Barbero-Camps et al., 2018). De hecho, se ha demostrado que el uso de estatinas, un medicamento para reducir el colesterol, como la simvastatina, reduce el riesgo de diagnóstico de EA particularmente en mujeres (Zissimopoulos et al., 2017). El mecanismo propuesto es la inhibición de la apoptosis mediante la interacción entre estatinas y protofibrillas de β A (Shakour et al., 2019). Por tanto, la hipercolesterolemia podría ser un factor de alto riesgo para la EA y los medicamentos para reducir el colesterol deben considerarse como una terapia preventiva para la demencia.

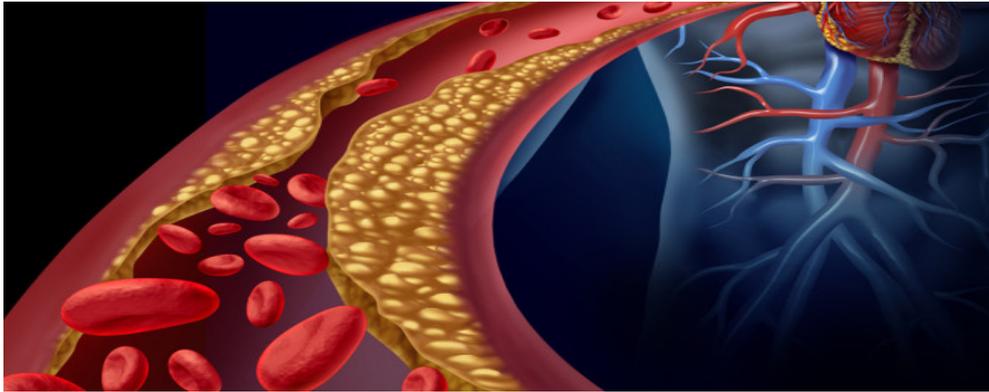


Foto disponible en: <https://www.agifes.org/es/actualidad/noticias/s%C3%ADntomas-generales-de-la-depresi3n>

1.1.1.5. **Angiopatía amiloide cerebral (AAC)**

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una afección en la que los depósitos de β A se acumulan dentro de las paredes de las arterias meníngeas y arteriolas intracerebrales, muy raramente en venas y capilares, generando un engrosamiento de las paredes de los vasos y la constricción de la luz vascular, pudiendo generar microaneurismas. Esta patología aumenta el riesgo de desarrollar hemorragias, lesiones isquémicas y encefalopatías, lo que resulta en un daño cerebral profundo que contribuye a la neurodegeneración y disfunción cognitiva (Ellis et al., 1996; Haglund et al., 2006). La AAC se asocia a un deterioro cognitivo más rápido en personas con demencia que sin demencia (Pfeifer et al., 2002). Ciertamente, la AAC tiene una asociación cercana con la EA y efectos adicionales sobre el riesgo de desarrollar demencia mediante la patología de la EA. El diagnóstico probable de la EA se relaciona con la presencia de la AAC. De hecho, la AAC tiene una alta prevalencia en los pacientes con la EA, estando presente en aproximadamente el 80% -90% de los pacientes con Alzheimer (Arvanitakis et al., 2011). Además, el papel de la hipertensión es un factor causal adicional significativo que contribuye a la progresión de las vasculopatías relacionadas con la AAC. También se ha propuesto que la AAC extensa y la afectación de vasos cerebrales pequeños contribuyen a la neurodegeneración en la EA (Toledo et al., 2013). Del mismo modo, numerosas microhemorragias contribuyen al deterioro de la función cognitiva y a lesiones graves de la sustancia blanca que conducen a un riesgo 4 veces mayor de desarrollar deterioro cognitivo leve (DCL) (Benedictus et al., 2015) que, finalmente, puede dar lugar al desarrollo de la EA.

1.1.1.6. Relación de las enfermedades cerebrovasculares con el plegamiento incorrecto de proteínas

Existe una tendencia a la acumulación de amiloide en pacientes con factores de riesgo vascular (Langbaum et al., 2012; Gottesman et al., 2017b). La insuficiencia vascular da como resultado hipoperfusión e hipoxia que activan la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide (APP) β -secretasa (Xu et al., 2007), facilitando una marcada deposición de fibrillas de amiloide. Por lo tanto, β A no solo promueve la desregulación cerebrovascular, aumentando la susceptibilidad del cerebro a la isquemia, sino que también la isquemia regula al alza la escisión de β A y su acumulación. Por otro lado, la hiperfosforilación de Tau y los ovillos neurofibrilares también se asocian con el riesgo vascular y el efecto sinérgico de la carga de β A elevada (Vemuri et al., 2017; Rabin et al., 2019). También se ha descrito que el aumento de los niveles plasmáticos de β A está relacionado con enfermedades vasculares tanto en el cerebro (lesiones de la sustancia blanca y microhemorragias) como en la periferia (hipertensión, diabetes y enfermedad isquémica del corazón; et al., 2016).

Cabe señalar que las contribuciones de la disfunción vascular ocurren en las primeras etapas de la fisiopatología de la EA y pueden representar una vía hacia la demencia, lo que facilita un diagnóstico más temprano en la EA. Además, el componente vascular es un objetivo prometedor para disminuir el riesgo de demencia y la progresión neuropatológica de la EA. No obstante, se requieren más estudios para dilucidar los mecanismos subyacentes de las patologías vasculares en relación con la EA y la demencia. Esto, junto con el desarrollo de biomarcadores vasculares precisos, será fundamental para descubrir nuevas formas de prevenir y tratar la EA y las demencias relacionadas. Por tanto, la mejora de la salud vascular y el control de los factores de riesgo vascular pueden reducir el riesgo de desarrollar patologías vasculares que desencadenen la neuropatología de la EA.

1.1.2. Diabetes tipo 2 (DT2)

Las evidencias han demostrado que existe una mayor probabilidad de que las personas con diabetes y con un rendimiento cognitivo bajo desarrollen demencia (Baumgart et al, 2015). De hecho, en un metanálisis se demostró que los individuos con deterioro cognitivo leve y diabetes tenían más probabilidades de desarrollar una demencia que aquellos con DCL y sin diabetes (Cooper et al, 2015). La diabetes aumenta el riesgo de demencia no solo a través de las vías vasculares sino también a través de las interacciones

de otros mecanismos biológicos como la resistencia a la insulina, el metabolismo alterado de la glucosa, la presencia de productos finales de glicación avanzada y la formación de β -amiloide (Mushtaq et al, 2014). Se estima que la diabetes afecta a más de más de 5,3 millones de españoles mayores de 18 años, lo que equivale a un 13,8% de la población. De ellos, casi 3 millones ya estaban diagnosticados pero 2,3 millones, el 43% del total, desconocían que padecían la enfermedad (Estudio di@bet.es).

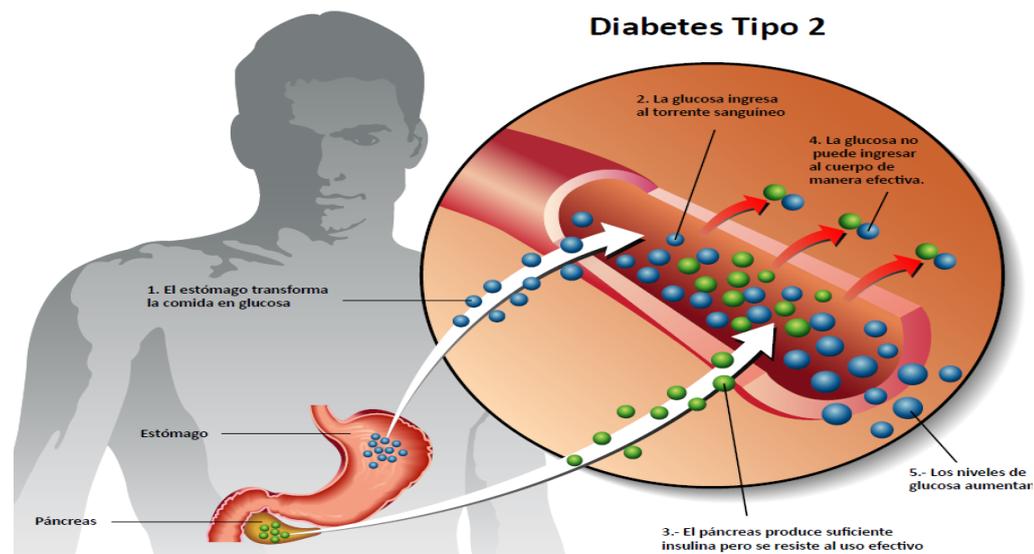


Foto disponible en: <https://www.legacycommunityhealth.org/es/diabetes-2/que-es-la-diabetes-mellitus/>

La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico complejo que se caracteriza por: hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, alteraciones del metabolismo de la glucosa y, en última instancia, destrucción de las células β pancreáticas. La diabetes tipo 2 y la EA tienen un vínculo epidemiológico importante, tan sustancial que algunos investigadores *definen la EA como diabetes tipo 3*. Se propone que la DT2 aumenta el riesgo de EA y demencia de 1,3 a 5,5 veces y el estudio de Rotterdam en la década de 1990 describió que la DT2 tiene el doble de riesgo de EA y demencia (Ott et al., 1999; Li et al., 2015).

La hiperinsulinemia se ha asociado con el riesgo de EA, según lo indicado por estudios como el de Honoulu-Asia (Luchsinger y Gustafson, 2009). Además de regular el metabolismo periférico, la insulina tiene receptores en todo el sistema nervioso central (SNC). La función de los receptores de insulina en el cerebro se desconoce todavía. Aunque, se sabe que regulan la función y la plasticidad de los circuitos neuronales al controlar la densidad de sinapsis y juega un papel en el sistema colinérgico. Los niveles irregulares

de insulina pueden alterar el sistema colinérgico, que también está comprometido en la EA, ya que la insulina ayuda a estimular la acetil-colin-transferasa (ChAT; Rivera et al., 2005).

Tanto la EA como la DT2 son enfermedades relacionadas con el plegamiento incorrecto y la agregación de proteínas (Soto, 2003; Moreno-González y Soto, 2011; Morales et al., 2013). En la DT2, se observan agregaciones de la proteína amiloidea en hasta el 96% de los pacientes (Clark et al., 1995; Westermark, 2011).

1.1.3. Obesidad

Evidencias de varios metanálisis, revisiones sistemáticas y estudios prospectivos individuales han demostrado que la obesidad en la mediana edad se asocia con un mayor riesgo de demencia (Baumgart et al, 2015). Además, Dye et al (2017) informaron de un mayor riesgo de deterioro cognitivo acelerado con el envejecimiento. De hecho, la obesidad en la edad adulta temprana o media puede tener un impacto perjudicial inmediato en el funcionamiento cognitivo (Dye et al, 2017).

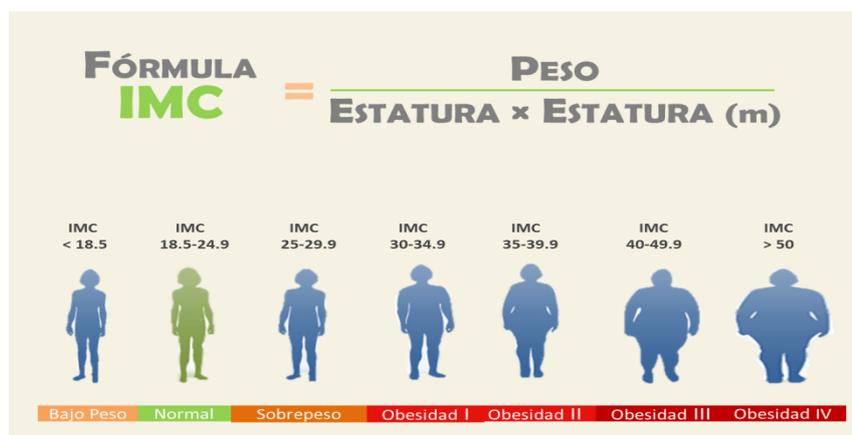


Foto disponible en: <https://www.fontdirect.com/obesidad-y-sindrome-de-down/>

1.2. PSICOSOCIAL

Se han identificado varios factores psicosociales asociados a la demencia, siendo potenciales FRM para la enfermedad de Alzheimer. No solo incluyen afecciones psiquiátricas, como depresión, sino también factores sociales como la estimulación cognitiva y la soledad.

1.2.1. Depresión

Se ha descubierto que el riesgo de demencia es mayor entre las personas con depresión y parece haber un vínculo entre deterioro cognitivo y síntomas de depresión (Mirza et al, 2016). Sin embargo, no está del todo claro si la depresión es un factor de riesgo de demencia o un síntoma temprano de la EA. Barnes et al (2012) llevaron a cabo un gran estudio de cohorte retrospectivo de más de 13.500 miembros de un programa de atención médica que se sometieron a un chequeo médico multifásico voluntario y encontraron que había un mayor riesgo de demencia entre las personas de mediana edad y depresión que en personas de edad avanzada sin depresión (Barnes et al, 2012). Asimismo, los sujetos que solo tenían síntomas depresivos en la vejez tenían un riesgo dos veces mayor de padecer la enfermedad de Alzheimer (Barnes et al, 2012).

DEPRESIÓN | SÍNTOMAS

 Estado de ánimo irritable o bajo	 Dificultad para concentrarse
 Sentimientos de vacío o tristeza	 Movimientos lentos o rápidos
 Dificultad para conciliar el sueño o exceso de sueño	 Inactividad y retraimiento de las actividades usuales
 Cambio grande en el apetito , a menudo con aumento o pérdida de peso	 Sentimientos de desesperanza y abandono
 Sentimiento de inutilidad , odio a sí mismo y culpa	 Pensamientos repetitivos de muerte o suicidio
 Dolores o malestares (dolores de cabeza, cólicos, problemas digestivos)	 Pérdida de placer en actividades que antes le gustaban
 Cansancio o falta de energía	 AGIFES

Foto disponible en:

<https://www.agifes.org/es/actualidad/noticias/s%C3%ADntomas-generales-de-la-depresión>

1.2.2. Falta de actividades de ocio y cognitivas

Los datos de 22 estudios que incluyeron a más de 29.000 participantes demostraron una disminución del riesgo de demencia en personas con altos niveles de actividad mental en comparación con aquellas con baja actividad mental. Los autores del informe sostienen que ser socialmente activo puede ayudar a reducir el riesgo de demencia al mejorar el estado de ánimo, aliviar el estrés, reducir el riesgo de depresión y reducir la soledad (PHE, 2016). Una revisión de Cochrane identificó muchos ensayos de intervenciones de entrenamiento cognitivo/compromiso mental en los que demostraron mejoras en el recuerdo inmediato y retardado entre los del grupo de tratamiento en comparación con los controles (Martin et al, 2011).

1.2.3. Soledad

En un análisis de datos que incluyó a más de 12.000 participantes a los que se les dio seguimiento durante 10 años, se encontró que la soledad estaba asociada con un 40% más de riesgo de demencia (Sutin et al, 2018). Se encontró que esta asociación era independiente del aislamiento social (vivir solo, soltero, sin apoyo social), lo que refleja hallazgos similares de otros estudios, que han informado que los sentimientos de soledad, en lugar del aislamiento social, predicen la aparición de la demencia (Holwerda et al, 2014).

1.3. ESTILO DE VIDA

Se han identificado varios factores relacionados con el estilo de vida como FRM importantes para el riesgo de padecer demencia.

1.3.1. Sedentarismo

La actividad física tiene una variedad de beneficios para la salud, que incluyen contribuir a reducir el riesgo de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, así como diabetes y obesidad. En una revisión de la evidencia de los beneficios del ejercicio regular, Ahlskog y colaboradores (2011) concluyeron que el ejercicio físico continuo de intensidad moderada debe recomendarse para todas las edades como un medio para reducir y ralentizar el deterioro cognitivo. Una revisión sistemática más reciente y un meta-análisis de estudios longitudinales sobre la relación entre la actividad física y el riesgo de deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular confirmaron la importancia de la actividad física como un FRM: mostrando que la actividad física protege más contra la enfermedad de Alzheimer que contra el deterioro cognitivo y no protege contra la demencia vascular (Guure et al, 2017).

1.3.2. Alteración del sueño

El ciclo sueño-vigilia se refiere a un patrón de sueño diario de 24 h, que generalmente consta de 16 h despierto y 8 h de sueño. Este ciclo, controlado por el ritmo circadiano y la homeostasis del sueño, es importante para muchas funciones cerebrales y desempeña un papel en la eliminación de las toxinas del cerebro que se han acumulado a lo largo del día. Un ciclo de sueño consta de las etapas N1, N2, y sueño N3 de movimientos oculares no rápidos (NREM) seguido de sueño REM. Durante el sueño REM, el cerebro está muy activo ya que se está reconectando y se considera la parte más importante del ciclo sueño-vigilia. Con el envejecimiento, el patrón de sueño se ve alterado por una reducción del tiempo de sueño y del sueño REM.



Foto disponible en: <https://infotiti.com/2016/06/trastornos-del-sueno-parkinson/>

Las alteraciones del ciclo sueño-vigilia, que incluyen un aumento del sueño durante el día, una reducción del sueño nocturno y la fragmentación del sueño, son una característica común que se observa en los pacientes con EA (Bonanni et al., 2005; Moran et al., 2005). Aunque, estudios recientes indican que la duración prolongada del sueño podría ser indicativo de una población en riesgo (Westwood et al., 2017) y, de hecho, las características NREM pueden proporcionar evidencias de una condición cognitiva ya deteriorada (Taillard et al., 2019).

Debido a la asociación entre envejecimiento, cognición y trastornos del sueño, se ha propuesto que los trastornos del sueño pueden conducir a un mayor riesgo de desarrollo de EA (Roh et al., 2012; Diem et al., 2016). Por otro lado, los agregados de βA parecen deteriorar la eficiencia del sueño (tiempo en cama dormido), especialmente durante la etapa preclínica (Ju et al., 2013).

Un aumento en la cantidad de luz en el ciclo sueño-vigilia conduce a un aumento de tau insoluble y deterioro de la memoria, ya que la entrada continua de luz suprime la producción de la hormona melatonina que regula el ciclo de sueño-vigilia (Di Meco et al., 2014). Se ha demostrado que el sueño aumenta la tasa de depuración de β A en el cerebro a través del sistema linfático (Xie et al., 2013). De hecho, la concentración intersticial de β A fue mayor en personas despiertas en comparación con las dormidas, lo que indica que la vigilia se asocia con una mayor cantidad de β A (Bateman et al., 2006). De hecho, solo una noche de privación aguda del sueño aumenta los niveles de β A en el cerebro, lo que indica el efecto directo del sueño en la patología de la EA (Shokri-Kojori et al., 2018). Se pueden considerar varias estrategias para modular el efecto de las alteraciones del sueño en el riesgo de demencia, desde los fármacos para dormir hasta el ejercicio físico (McCleery et al., 2016; Law et al., 2019).

1.3.3. Tabaquismo

Las enfermedades cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia se han citado individualmente como FRM para la enfermedad de Alzheimer (Gottesman et al. al, 2017; Ngandu et al, 2015) y, debido a que fumar está vinculado con un mayor riesgo de desarrollar estas afecciones, se deduce que fumar también es un FRM, independientemente de cualquier evidencia de un vínculo directo con la demencia. De acuerdo con esto, una revisión sistemática de estudios publicados (Durazzo et al, 2014) concluyó que el tabaquismo pasivo y activo está asociado con un riesgo significativo de enfermedad de Alzheimer.



Foto disponible en: <https://www.up-spain.com/blog/como-afecta-el-tabaquismo-a-la-productividad-laboral/>

1.3.4. Alcoholismo

Un estudio sugiere la relación entre el consumo regular de alcohol y la función cognitiva: el consumo excesivo frecuente disminuye el rendimiento cognitivo, mientras que el consumo regular ligero y moderado puede tener un impacto protector (Gutwinski et al, 2018). El consumo excesivo y regular de alcohol puede causar deficiencia de tiamina (vitamina B1) y dar lugar al síndrome de Korsakoff, caracterizado por síntomas que incluyen confabulación, desorientación, pérdida severa de memoria y amnesia (Arts et al, 2017; Rehm et al, 2019; Wiegmann et al, 2020).

¿A qué equivale cada copa en UBE (unidad de bebida estándar)?



Foto disponible en:

<https://caplibertatics.wordpress.com/2016/08/19/alcohol-i-dones/>

1.4. DIETA

Mantener una dieta saludable es beneficioso para cualquier paciente. El NHS (2018) aboga por comer al menos cinco porciones de una variedad de frutas y verduras todos los días, según los consejos de la Organización Mundial de la Salud (2005), que recomienda comer un mínimo de 400 g de frutas y verduras al día para reducir el riesgo de enfermedades crónicas, como enfermedades cardíacas, cáncer, diabetes y obesidad. Las evidencias emergentes sugieren que mantener una dieta saludable puede proteger contra el deterioro cognitivo, posiblemente debido a las reducciones asociadas en los factores de riesgo cardiovascular (Scarmeas et al., 2006; Morris et al, 2015; Vandewoude et al, 2016; Berendsen et al, 2017; Cherbuin y Walsh, 2019).



Imagen disponible en:

https://www.marca.com/tiramillas/gastronomia/2018/05/08/5af16d71ca4741b3_448b468a.html

Dichas dietas incluyen la dieta mediterránea, que se basa en relativamente en un bajo consumo de carne roja, con un enfoque en la inclusión de cereales integrales, frutas y verduras, pescado, frutos secos y aceite de oliva. Una revisión sistemática (Pettersson y Philippou, 2016) indica que los sujetos que tienen una puntuación alta en la dieta mediterránea (es decir, los que consumían una dieta casi en su totalidad de esta naturaleza) tenían un riesgo reducido de deterioro cognitivo. Dado que la hipertensión es un FRM potencial para la demencia, las dietas dirigidas específicamente a la hipertensión también puede tener relevancia en la reducción del riesgo de demencia. Los alimentos con alto contenido de grasas saturadas, los dulces y las bebidas azucaradas deben ser muy limitados. Un metanálisis demostró que la dieta DASH puede tener un impacto beneficioso sobre la presión arterial en adultos, reduciendo de manera significativa la presión arterial sistólica en 6,74 mmHg (intervalo de confianza del 95%, -8,25, -5,23) y la presión diastólica en 3,54 mmHg (95% confianza intervalo, -4,29, -2,79) (Saneei et al, 2014). Los niveles de glucosa en sangre altos también están vinculado a procesos neurodegenerativos, por lo tanto, aquellas dietas que limitan la ingesta de carbohidratos se han propuesto como una potencial herramienta preventiva (Wlodarek et al, 2019).

Las intervenciones dietéticas eficaces pueden tener implicaciones de gran alcance para la salud pública, especialmente con la creciente carga de demencia en una población envejecida. Las dietas de alta calidad, como las dietas mediterránea y DASH, se pueden

modificar y simplificar aún más, como en la dieta mediterránea de intervención DASH para el retraso neurodegenerativo (MIND), para proporcionar una mejor protección contra la demencia (Morris et al., 2015). La dieta MIND, por ejemplo, enfatiza los componentes dietéticos y las porciones relacionadas con la neuroprotección y la prevención de la demencia, pero promueve porciones más bajas que las especificadas para la dieta DASH o mediterránea (Morris et al, 2015), que potencialmente puede mejorar la adherencia.

La pérdida sináptica es una característica importante de la enfermedad de Alzheimer, y la formación de nuevas sinapsis depende de elementos nutricionales clave que se sabe que son deficientes en las personas con la enfermedad, como los ácidos grasos omega-3 (Jicha y Markesbery, 2010), folato y vitaminas B12, C y E (Glasø et al, 2004; Smach et al, 2011), así como otros micronutrientes importantes (Scheltens et al, 2012). Por tanto, está habiendo un creciente interés en la suplementación nutricional como una forma de mantener un "cerebro sano" y reducir el deterioro cognitivo (Vandewoude et al, 2016).

Se prevé que la suplementación de múltiples nutrientes durante la EA en fase temprana, ya sea sola o en combinación con otras estrategias de prevención, podría ayudar a frenar la progresión de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Evitar o prevenir los factores de riesgo modificables (FRM) puede tener un impacto en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, una estrategia alternativa para luchar contra la EA podría ser la **prevención de los factores de los FRM y los mecanismos relacionados con la enfermedad**, incluyendo el manejo adecuado de las comorbilidades asociadas, como enfermedades vasculares (hipertensión, ECV, accidente cerebrovascular, isquemia), diabetes, epilepsia, lesiones cerebrales y depresión, así como la modificación del estilo de vida y la evitación de hábitos nocivos.

Dado que:

- aún hay controversia en cuanto a qué factores de riesgo se deben considerar los más relevantes por su nivel de implicación en el desarrollo de la EA
- la creación y puesta en marcha de un protocolo o guía preventiva sería de gran utilidad

Me he planteado los siguientes objetivos:

- Hacer una revisión bibliográfica para **identificar aquellos FRM cuyas intervenciones pueden ayudar a retrasar el deterioro cognitivo y a reducir el riesgo de desarrollar la EA**, de acuerdo a las categorías: médicas/comorbilidades, psicosociales, estilo de vida y dieta.
- **Diseñar una guía** para abordar los FRM en la práctica clínica como herramienta en la detección, control y prevención de los FRM.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para abordar ambos objetivos he utilizado como base de datos: Pubmed, Google y Cochrane.

- Para la selección de los FRM me he basado en la literatura sobre la interacción de los FRM en el desarrollo y la progresión de la EA, así como en las intervenciones relacionadas en el retraso de esta enfermedad. La revisión la he realizado de acuerdo a las categorías: médicas/comorbilidades, psicosociales, estilo de vida y dieta.
- Para la elaboración de la guía práctica, he tenido en cuenta otros modelos de guías y recomendaciones sobre la prevención de los factores de riesgo. La guía abarca una entrevista (cuestionario), la observación, el examen físico y unas intervenciones que incluyen una serie de recomendaciones y consejos.

RESULTADOS

Una vez realizada la revisión de los FRM de acuerdo a las 4 categorías (médicas/comorbilidades, psicosociales, estilo de vida y dieta), se seleccionaron aquellos FRM cuyas intervenciones retrasaban el deterioro cognitivo y reducían el riesgo de desarrollar la EA, identificando, finalmente, los FRM que aparecen en la tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo modificables asociados a la enfermedad de Alzheimer	
Categorías	Factores de Riesgo
Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none">- Factores de riesgo vasculares: Hipertensión, Accidente cerebrovascular, Enfermedad cardíaca, Hipercolesterolemia, Angiopatia amiloide cerebral.- Diabetes tipo 2- Obesidad- Medicamentos anticolinérgicos
Psicosocial	<ul style="list-style-type: none">- Depresión- Falta de actividades de ocio y cognitivas- Soledad
Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none">- Sedentarismo- Alteración del sueño- Tabaquismo- Alcoholismo
Dieta	<ul style="list-style-type: none">- Dieta pobre

Abordaje de los factores de riesgo modificables

A continuación se exponen las intervenciones de los FRM mostrados en la tabla 2.

❖ Intervenciones relacionadas con los factores de comorbilidades:

- Garantizar al paciente una tensión arterial óptima:

– ¿Se ha medido la TA recientemente?

– ¿La persona ha necesitado que el profesional sanitario le mida la tensión?

- Controlar el IMC del paciente:

– Un IMC entre 18.5–24.9kg/m² se considera saludable y dentro de los percentiles establecidos. Un IMC menor de 18.5 kg/m² se considera bajo, y la persona precisará suplementos y ayuda profesional.

- Mantener el nivel de colesterol en sangre en niveles adecuados:

– ¿Se ha realizado una analítica para conocer el nivel de colesterol sanguíneo actualmente?

-El nivel de colesterol debe ser igual o menor a 5mmol/L para considerarlo saludable.

- Comprobar y descartar que la persona no tenga una diabetes sin diagnosticar, en caso de que sea diabética, garantizar un buen control acorde a su edad.

- Revisar los medicamentos y evaluar si hay deterioro cognitivo (ACB):

-¿Cuándo revisaron su tratamiento por completo?

-¿Sabe el paciente que puede citarse con su médico para su medicación?

- El cálculo de la ACB en pacientes se puede realizar fácilmente mediante el uso de una escala conocida, como la calculadora ACB (www.ACBcalc.com)

❖ **Intervenciones relacionadas con los factores Psicosociales:**

- Tratar adecuadamente la depresión y la ansiedad:

-Muchas de las cosas que pueden hacer que las personas se sientan deprimidas también pueden hacer que sientan ansiedad y viceversa.

-El médico y/o profesionales de salud mental pueden identificar y tratar la depresión. Sin embargo, el paciente suele reconocerlo él mismo, con el simple hecho de preguntar por el estado anímico, puede suponer el desencadenante.

- Señalar distintas maneras y oportunidades de aumentar su interacción social:

- Ser socialmente activo puede ayudar a reducir el riesgo de demencia, al mejorar el estado de ánimo, aliviar el estrés, reducir el riesgo de depresión y reducir la sensación de soledad.

- Animar al paciente a mantenerse en contacto con las personas que son importantes, como amigos y familiares. El voluntariado o unirse a un club son buenas formas de mantenerse socialmente activo.

- Los profesionales de la salud tienen un papel importante a la hora de brindar oportunidades para aumentar el compromiso social.

- Aconsejar métodos de entrenamiento cognitivo:

- Hay una alta evidencia que sugiere que realizar “ejercicios mentales” como puzles, crucigramas o aprender un nuevo idioma, puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar demencia. (Yates et al, 2016; Fissler et al, 2018).

❖ **Intervenciones relacionadas con los factores de hábitos o estilos de vida:**

- Fomentar la actividad física y el ejercicio:

- La actividad física tiene numerosos beneficios para la salud, como contribuir a reducir el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, y retrasar el desarrollo de diabetes, obesidad y demencia. También tiene un impacto positivo en el estado de ánimo y el bienestar mental.

-Animar a la persona a realizar actividad física regular, como caminar rápido o limpiar. Se puede empezar a realizar la actividad durante diez minutos al día, e ir aumentando la duración de forma progresiva. Lo ideal sería que la persona lograra realizar al menos 150 minutos de actividad física durante la semana.

- Aconsejar y apoyar la reducción y/o eliminación del tabaquismo:

-Fumar se relaciona con un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y respiratorias, e incluso, diabetes y diferentes tipos de cáncer. Todos estos son factores de riesgo para desarrollar la EA y demencia vascular.

-Los profesionales de la salud juegan un papel importante a la hora de dejar el hábito de fumar. Puede brindar diferentes herramientas, como técnicas de relajación o diferentes grupos de apoyo de ayudan a las personas que quieren eliminar dicho hábito.

- Aconsejar moderar el consumo de alcohol según los establecido en las guías:

-Las guías actuales defienden que los hombres pueden consumir alcohol con un máximo aconsejable de 28 UBEs por semana, mientras que las mujeres su máximo sería 17 UBEs por semana. (cada UBE equivale a 10 gramos de alcohol) por semana.

-Conocer la equivalencia de las UBEs con los gramos de alcohol, para poder ejemplificar las cantidades a algo más visual y cotidiano, como por ejemplo: una UBE equivaldría a una lata de cerveza o una caña mediana, al mismo tiempo también se podría

tratar de de una copa de vino o de un chupito, ya que estos tres tipos de bebida en dicha presentación contienen 10 gramos de alcohol.

❖ **Intervenciones relacionadas con los factores nutricionales:**

- Proporcionar principios dietéticos para una buena salud:

-Consumo diario de al menos 5 piezas de fruta y verduras. Además el consumo de proteínas, tanto vegetal, legumbres, como animal, huevo, pescado y carne debe ser de un mínimo de 2 veces a la semana.

-Controlar y limitar el consumo de azúcar y de sal, además de las grasas saturadas.

-Tomar como mínimo de 1 a 1,5 litros de agua diarios.

-Estos consejos coinciden con los principios de la Dieta Mediterránea, tales como:

Comer suficiente frutas y verdura, legumbres y cereales. Aumentar el consumo de pescado y disminuir el consumo de carne, sobretodo las más grasas. Además fomenta el consumo de productos de origen vegetal, como el aceite de oliva. Además de un consumo moderado de alcohol.

- Recomendar suplementos nutricionales con base científica:

- En personas que han sido diagnosticadas con EA, existe "un alimento para fines médicos, especiales para el tratamiento dietético de la enfermedad de Alzheimer temprana". Dicho suplemento se denomina Souvenaid, contiene Fortasyn Connect. Este suplemento será siempre supervisado por algún profesional de la salud.

A continuación se muestra una tabla a modo de resumen sobre la guía práctica elaborada en el presente trabajo:

Tabla 3. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Comorbilidades	Psicológicos	Hábitos de vida	Nutrición
<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión - Accidente cerebrovascular - Enfermedad cardíaca -Dislipemia - Angiopatía amiloide cerebral - Diabetes tipo 2 - Obesidad - Medicamentos anticolinérgicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Depresión - Falta de actividades de ocio y cognitivas - Aislamiento y soledad 	<ul style="list-style-type: none"> - Sedentarismo - Alteración del sueño - Tabaquismo - Consumo de alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> -Dieta pobre
Entrevista al paciente			
<ul style="list-style-type: none"> -¿Tiene antecedentes y/o problemas cardiovasculares? -¿Tensión arterial? -¿Talla y peso? -¿Nivel de colesterol en sangre? -¿Tratamiento habitual? 	<ul style="list-style-type: none"> -¿Tiene buena salud mental? -¿Nivel de interacción social? -¿Se siente solo? -¿Realiza puzles o lee con frecuencia? 	<ul style="list-style-type: none"> -¿Duerme bien? ¿Cuántas horas durante la noche? - ¿Es fumador/a? -¿Con qué frecuencia consume alcohol? -¿Con qué frecuencia realiza actividad física? 	<ul style="list-style-type: none"> -¿Cómo es su dieta? -¿Qué come en un día normal? -¿Come pescado al menos dos veces por semana? -¿Cuántas frutas come al día?
Indicaciones	Indicaciones	Indicaciones	Indicaciones
<ul style="list-style-type: none"> -Garantizar una tensión arterial óptima: <140/90 mmHg -Garantizar IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m² -Asegurarse de un nivel de colesterol: <5 mmol/L -Control óptimo de la diabetes. 	<ul style="list-style-type: none"> -Tratar adecuadamente la depresión. -Aconsejar al paciente realizar actividades de ocio cognitivas como jugar a las cartas o aprender un nuevo idioma. 	<ul style="list-style-type: none"> -Brindar herramientas para reducir y/o eliminar el consumo de tabaco. -Desaconsejar el consumo de alcohol, e intentar no sobrepasar lo aceptados en las guías: 14 unidades por semana. -Realizar un mínimo de 30 min de actividad física. 	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluar en general al paciente. - Indicar seguir dietas con beneficios como la dieta Mediterránea. -Aconsejar adquirir hábitos alimenticios para mantener una buena salud, por ejemplo consumir cinco porciones de fruta al día.

CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

En la literatura reciente se han identificado una enorme cantidad de factores de riesgo asociados con la enfermedad de Alzheimer que tienen en común una patogénesis característica de la EA (placas seniles de β amiloide y ovillos neurofibrilares), sin embargo, a pesar de tanta información, sigue siendo un gran desafío explicar cuántos factores de riesgo podrían contribuir a la EA y cuáles son potencialmente modificables. En el presente trabajo se ha hecho una revisión de los FRM de acuerdo a 4 categorías: médicas/comorbilidades, psicosociales, estilo de vida y dieta, y se han discutido y argumentado (en el apartado de “Introducción”) los motivos por los que hemos seleccionado los FRM.

Nuestros resultados ponen de manifiesto que el control y la prevención de los factores de riesgo modificables relacionados la EA son muy importantes para ayudar a retrasar el deterioro cognitivo y a reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad. Dada la posición de confianza en la sociedad que ocupan los enfermeros, se encuentran en el lugar ideal para ofrecer información y asesoramiento a sus pacientes, pudiendo jugar un papel relevante en la prevención de estos factores de riesgo. La disponibilidad de una guía práctica para la detección de los FRM, su control y prevención facilitará el abordaje de estas acciones que suponen un desafío en medicina preventiva y salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-Ahlskog, J.E., Geda, Y.E., Graff-Radford, N.R., Petersen, R.C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin. Proc.* 86(9):876–884.

<https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0252>

-Alosco, M. L., Brickman, A. M., Spitznagel, M. B., Garcia, S. L., Narkhede, A., Griffith, E. Y., et al. (2013). Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congest. Heart Fail.* 19, E29–E34. doi: 10.1111/chf.12025

-Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease Vision Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom. *Folia Neuropathol* 2019; 57 (2): 87-105 DOI: <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>

-Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., Wang, Z., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Schneider, J. A. (2011). Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann. Neurol.* 69, 320–327. doi: 10.1002/ana.22112

-Barbero-Camps, E., Roca-Agujetas, V., Bartolessis, I., de Dios, C., Fernández-Checa, J. C., Marí, M., et al. (2018). Cholesterol impairs autophagy-mediated clearance of amyloid β while promoting its secretion. *Autophagy* 14, 1129–1154. doi: 10.1080/15548627.2018.1438807

-Barnes, D.E., Yaffe, K., Byers, A.L., McCormick, M., Schaefer, C., Whitmer, R.A. (2012). Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry.* 69(5):493–498. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481>

-Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., and Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 11, 718–726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016

-Bateman, R. J., Munsell, L. Y., Morris, J. C., Swarm, R., Yarasheski, K. E., Holtzman, D. M. (2006). Human amyloid- β synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat. Med.* 12, 856–861. doi: 10.1038/nm1438

-Benedictus, M. R., van Harten, A. C., Leeuwis, A. E., Koene, T., Scheltens, P., Barkhof, F., et al. (2015). White matter hyperintensities relate to clinical progression in subjective cognitive decline. *Stroke* 46, 2661–2664. doi: 10.1161/strokeaha.115.009475

-Bonanni, E., Maestri, M., Tognoni, G., Fabbrini, M., Nucciarone, B., Manca, M. L., et al. (2005). Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. *J. Sleep Res.* 14, 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.05.001>

-Castellani, R.J., R.K. Rolston, M.A. Smith. (2011). «Alzheimer Disease». *Disease a month* 56 (9): 1-60. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001.Alzheimer>.

- Cherbuin, N., Walsh, E.I. (2019). Sugar in mind: untangling a sweet and sour relationship beyond type 2 diabetes. *Front. Neuroendocrinol.* 54:100769. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100769>
- Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and metaanalysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172(4):323–334. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070878>
- de la Torre, J. (2018). The vascular hypothesis of Alzheimer’s disease: a key to preclinical prediction of dementia using neuroimaging. *J. Alzheimers Dis.* 63, 35–52. doi: 10.3233/JAD-180004
- Di Meco, A., Joshi, Y. B., Praticò, D. (2014). Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer’s disease with plaques and tangles. *Neurobiol. Aging* 35, 1813–1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.011
- Dickstein, D. L., Walsh, J., Brautigam, H., Stockton, S. D. Jr., Gandy, S., Hof, P. R. (2010). Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer’s disease. *Mt. Sinai J. Med.* 77, 82–102. doi: 10.1002/msj.20155
- Diem, S. J., Blackwell, T. L., Stone, K. L., Yaffe, K., Tranah, G., Cauley, J. A., et al. (2016). Measures of sleep-wake patterns and risk of mild cognitive impairment or dementia in older women. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 24, 248–258. doi: 10.1016/j.jagp.2015.12.002
- Durazzo, T.C., Mattsson, N., Weiner, M.W. (2014). Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer’s disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement.* 10(3) Suppl:S122–S145. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.009>
- Dye, L., Boyle, N.B., Champ, C., Lawton, C. (2017). The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc. Nutr. Soc.* 76(4):443–454. <https://doi.org/10.1017/S0029665117002014>
- Edwards, G.A. 3rd, Gamez, N., Escobedo, G. Jr., Calderon, O., Moreno-Gonzalez, I. (2019). Modifiable risk factors for Alzheimer’s disease. *Front Aging Neurosci.*;11:146. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>.
- Ellis, R. J., Caligiuri, M., Galasko, D., and Thal, L. J. (1996). Extrapyrmidal motor signs in clinically diagnosed Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 10, 103–114. doi: 10.1097/00002093-199601020-00008
- Garcia-Alloza, M., Gregory, J., Kuchibhotla, K. V., Fine, S., Wei, Y., Ayata, C., et al. (2011). Cerebrovascular lesions induce transient-amyloid deposition. *Brain* 134, 3697–3707. doi: 10.1093/brain/awr300
- Gottesman, R.F., Albert, M.S., Alonso, A. et al. (2017). Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 74(10):1246–1254. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>
- Gottesman, R. F., Albert, M. S., Alonso, A., Coker, L. H., Coresh, J., Davis, S. M., et al. (2017a). Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol.* 74, 1246–1254. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658

- Gottesman, R. F., Schneider, A. L. C., Zhou, Y., Coresh, J., Green, E., Gupta, N., et al. (2017b). Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA* 317, 1443–1450. doi: 10.1001/jama.2017.3090
- Guure, C.B., Ibrahim, N.A., Adam, M.B., Said, S.M. (2017). Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *BioMed Res. Int.* 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/9016924>
- Gutwinski S, Schreiter S, Priller J, Henssler J, Wiers C, Heinz A. Drink and think: impact of alcohol on cognitive functions and dementiaevidence of dose-related effects. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(04):136–143. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118664>
- Haglund, M., Passant, U., Sjöbeck, M., Ghebremedhin, E., and Englund, E. (2006). Cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts as putative substrates of vascular dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 681–687. doi: 10.1002/gps.1550
- Henderson, A.S. (1988). The risk factors for Alzheimer’s disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*; 78: 257-275.
- Holwerda, T.J., Deeg, D.J.H., Beekman, A.T.F. et al. (2014). Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 85(2):135–142. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302755>
- Hongpaisan, J., Sun, M.-K., and Alkon, D. L. (2011). PKC activation prevents synaptic loss, a elevation and cognitive deficits in Alzheimer’s disease transgenic mice. *J. Neurosci*. 31, 630–643. doi:10.1523/JNEUROSCI.5209-10.2011
- Hope , K. (2020). Role of nurses in addressing modifiable risk factors for early Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Br. J. Nurs*. 23;29(8):460-469. doi: 10.12968/bjon.2020.29.8.460.
- Iadecola, C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 80, 844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat. Rev. Neurosci*. 5, 347–360. doi:10.1038/nrn1387
- Jicha, G. y Markesbery, W.R (2010). Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer’s disease. *Clin Interv Aging*.;5:45–61. <https://doi.org/10.2147/CIA.S5231>
- Kilander, L., Andrén, B., Nyman, H., Lind, L., Boberg, M., and Lithell, H. (1998). Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 29,1816–1820. doi: 10.1161/01.str. 29.9.1816
- Killin, L.O., Starr, J.M., Shiue, I.J., Russ, T.C. (2016). Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC Geriatrics*; 16:175.
- Kwok, C. S., Loke, Y. K., Hale, R., Potter, J. F., and Myint, P. K. (2011). Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 76, 914–922. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38

- Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., et al. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol. Aging* 21, 49–55. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8
- Law, L. L., Sprecher, K. E., Dougherty, R. J., Edwards, D. F., Kosciak, R. L., Gallagher, C. L., et al. (2019). Cardiorespiratory fitness modifies influence of sleep problems on cerebrospinal fluid biomarkers in an at-risk cohort. *J. Alzheimers Dis.* 69, 111–121. doi: 10.3233/JAD-180291
- Li, X., Song, D., and Leng, S. X. (2015). Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin. Interv. Aging* 10, 549–560. doi: 10.2147/CIA.S74042
- López-Álvarez, J., Sevilla-Llewellyn-Jones, J., Agüera-Ortiz, L. (2019). Anticholinergic drugs in geriatric psychopharmacology. *Front. Neurosci.* 13:1309. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01309>
- Luchsinger, J. A. y Gustafson, D. R. (2009). Adiposity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 16, 693–704. doi: 10.3233/JAD-2009-1022
- Lundgaard, I., Wang, W., Eberhardt, A., Vinitzky, H. S., Reeves, B. C., Peng, S., et al. (2018). Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci. Rep.* 8:2246. doi: 10.1038/s41598-018-20424-y
- Martin, M., Clare, L., Altgassen, A.M., Cameron, M.H., Zehnder, F. (2011). Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD006220. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006220.pub2>
- Mehta, D., Jackson, R., Paul, G., Shi, J., Sabbagh, M. (2017). Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010–2015. *Expert Opin. Investig. Drugs* 26, 735–739. doi: 10.1080/13543784.2017.1323868
- Mirza, S.S., Wolters, F.J., Swanson, S.A., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Tiemeier, H., Ikram, M.A. (2016). 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry.* 3(7):628–635. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00097-3)
- Morales, R., Moreno-Gonzalez, I., Soto, C. (2013). Cross-seeding of misfolded proteins: implications for etiology and pathogenesis of protein misfolding diseases. *PLoS Pathog.* 9:e1003537. doi:10.1371/journal.ppat.1003537
- Moran, M., Lynch, C., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D., Lawlor, B. (2005). Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med.* 6, 347–352. doi: 10.1016/j.sleep.2004.12.005
- Moreno-Gonzalez, I. y Soto, C. (2011). Misfolded protein aggregates: mechanisms, structures and potential for disease transmission. *Semin. Cell Dev. Biol.* 22, 482–487. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.04.002
- Morris, M.C., Tangney, C.C., Wang, Y., Sacks, F.M., Bennett, D.A., Aggarwal, N.T. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 11(9):1007–1014. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009>

- Muqtadar, H., Testai, F. D., and Gorelick, P. B. (2012). The dementia of cardiac disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 14, 732–740. doi: 10.1007/s11886-012-0304-8
- Mushtaq G, Khan J, Kamal M. Biological mechanisms linking Alzheimer's disease and type-2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(7):1192–1201. <https://doi.org/10.2174/1871527313666140917114537>
- Ninomiya, T., Ohara, T., Hirakawa, Y., Yoshida, D., Doi, Y., Hata, J., et al. (2011). Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 58, 22–28. doi:10.1161/hypertensionaha.110.163055
- Ott, A., Breteler, M. M. B., De Bruyne, M. C., Van Harskamp, F., Grobbee, D. E., Hofman, A. (1997). Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam study. *Stroke* 28, 316–321. doi: 10.1161/01.STR.28.2.316
- Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofman, A., Breteler, M. M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology* 53, 1937–1942. doi: 10.1212/wnl.53.9.1937
- Panpalli Ates, M., Karaman, Y., Guntekin, S., Ergun, M. A. (2016). Analysis of genetics and risk factors of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 325, 124–131. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.051
- Patterson, C. (2018). «The state of the art of dementia research : New frontiers World Alzheimer Report 2018».
- Pendlebury, S. T. y Rothwell, P. M. (2009). Prevalence, incidence and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 8, 1006–1018. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70236-4
- Pettersson, S.D., Philippou, E. (2016). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence. *Adv. Nutr.* 7(5):889-904. <https://doi.org/10.3945/an.116.012138>
- Pfeifer, L. A., White, L. R., Ross, G. W., Petrovitch, H., and Launer, L. J. (2002). Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology* 58, 1629–1634. doi: 10.1212/wnl.58.11.1629
- Rabin, J. S., Yang, H., Schultz, A. P., Hanseeuw, B. J., Hedden, T., Viswanathan, A., et al. (2019). Vascular risk and β -amyloid are synergistically associated with cortical tau. *Ann. Neurol.* 85, 272–279. doi: 10.1002/ana.25399
- Richardson, K., Fox, C., Maidment, I. et al. (2018). Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 361:k1315. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1315>
- Rivera, E. J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J. R., de la Monte, S. M. (2005). Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J. Alzheimers Dis.* 8, 247–268. doi: 10.3233/jad-2005-8304
- Roh, J. H., Huang, Y., Bero, A. W., Kasten, T., Stewart, F. R., Bateman, R. J., et al. (2012). Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of amyloid- β in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci. Transl. Med.* 4:150ra122. doi: 10.1126/scitranslmed.3004291

- Rouch L, Cestac P, Hanon O et al. (2015). Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 29(2):113–130. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0230-6>
- Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(12):1253–1261. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.06.008>
- Scheltens, P., Twisk, J.W.R., Blesa, R. et al. (2012). Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J. Alzheimers Dis*. 31(1):225–236. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121189>
- Shakour, N., Bianconi, V., Pirro, M., Barreto, G. E., Hadizadeh, F., Sahebkar, A. (2019). In silico evidence of direct interaction between statins and b-amyloid. *J. Cell. Biochem*. 120, 4710–4715. doi: 10.1002/jcb.27761
- Shokri-Kojori, E., Wang, G.-J., Wiers, C. E., Demiral, S. B., Guo, M., Kim, S. W., et al. (2018). b-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 115, 4483–4488. doi: 10.1073/pnas.1721694115
- Smach, M.A., Jacob, N., Golmard, J.L. et al. (2011). Folate and homocysteine in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease or dementia: a case control study. *Eur. Neurol*. 65(5):270–278. <https://doi.org/10.1159/000326301>
- Soto, C. (2003). Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci*. 4, 49–60. doi: 10.1038/nrn1007
- Sun, M.-K., Hongpaisan, J., Nelson, T. J., and Alkon, D. L. (2008). Poststroke neuronal rescue and synaptogenesis mediated in vivo by protein kinase C in adult brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 105, 13620–13625. doi: 10.1073/pnas.0805952105
- Sun, X., He, G., Qing, H., Zhou, W., Dobie, F., Cai, F., et al. (2006). Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 103, 18727–18732. doi: 10.1073/pnas.0606298103
- Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, Terracciano A. Loneliness and risk of dementia. *The Journals of Gerontology. Series B*. 2018; gby112. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby112>
- Taillard, J., Sagaspe, P., Berthomier, C., Brandewinder, M., Amieva, H., Dartigues, J.-F., et al. (2019). Non-REM sleep characteristics predict early cognitive impairment in an aging population. *Front. Neurol*. 10:197. doi: 10.3389/fneur.2019.00197
- Toledo, J. B., Arnold, S. E., Raible, K., Brettschneider, J., Xie, S. X., Grossman, M., et al. (2013). Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 136, 2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt188
- Vandewoude, M., Barberger-Gateau, P., Cederholm, T. et al. (2016). Healthy brain ageing and cognition: nutritional factors. *Eur Geriatr Med*. 7(1):77–85. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.12.005>

- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Lowe, V. J., Graff-Radford, J., et al. (2017). Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample. *Ann. Neurol.* 82, 706–718. doi: 10.1002/ana.25071
- Weller, J., y A. Budson. (2018). «Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment». *F1000Research* 7 (0): 1-9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>.
- Westermarck, P. (2011). Amyloid in the islets of Langerhans: thoughts and some historical aspects. *Ups. J. Med. Sci.* 116, 81–89. doi: 10.3109/03009734.2011.573884
- Westwood, A. J., Beiser, A., Jain, N., Himali, J. J., DeCarli, C., Auerbach, S. H., et al. (2017). Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology* 88, 1172–1179. doi: 10.1212/WNL.0000000000003732
- Wiegmann, C., Mick, I., Brandl, E.J., Heinz, A., Gutwinski, S. (2020). Alcohol and dementia—what is the link? A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 16:87–99. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198772>
- Włodarek, D. (2019). Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease). *Nutrients.* 11(1):169. <https://doi.org/10.3390/nu11010169>
- Xu, J., Wei, C., Xu, C., Bennett, M. C., Zhang, G., Li, F., et al. (2007). Rifampicin protects PC12 cells against MPP+-induced apoptosis and inhibits the expression of an a-synuclein multimer. *Brain Res.* 1139, 220–225. doi: 10.1016/j.brainres.2006.12.074
- Xu, W., Wang, H., Wan, Y., Tan, C., Li, J., Tan, L., et al. (2017). Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.* 32, 31–42. doi: 10.1007/s10654-017-0225-3
- Zetterberg, H., Mörtberg, E., Song, L., Chang, L., Provuncher, G. K., Patel, P. P., et al. (2011). Hypoxia due to cardiac arrest induces a time-dependent increase in serum amyloid b levels in humans. *PLoS One* 6:e28263. doi: 10.1371/journal.pone.0028263
- Zissimopoulos, J. M., Barthold, D., Brinton, R. D., Joyce, G. (2017). Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 74, 225–232. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3783