Capítulo 3
Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer

J. M. Martínez Lage
M. Moya

La evolución de los índices de envejecimiento en España es pavorosa: se calcula que en el año 2026 habrá 8,6 millones de personas mayores de 65 años, de las cuales 2,3 millones tendrán más de 80 [1]. Aproximadamente el 25% de esos octogenarios, nonagenarios o centenarios sufrirán demencia particularmente causada por enfermedad de Alzheimer [2]. Si a las lesiones neuropatológicas características de esta afección (placas neuríticas y ovillos neurofibrilares) se suman lesiones cerebrovasculares isquémicas, bien corticales, bien subcorticales o bien de ambos tipos, la progresión de la enfermedad será más rápida y la supervivencia de los dementes se verá acortada, como la de los pacientes con cáncer o cardiopatía isquémica [3, 4]. Es decir, la demencia en el viejo hay que considerarla como una enfermedad maligna en términos de mortalidad, dejando aparte consideraciones psicoeconomicosociales de calidad de vida del enfermo y su familia. Proyectando tasas de frecuencia de demencia en Europa [5], si las cifras de incidencia se mantienen como al día de hoy, la prevalencia de enfermedad de Alzheimer puede cuadruplicarse en las próximas décadas, lo que podría suponer que uno de cada 45 españoles padecería tan trágica condición [4].

Menos mal que la prevención primaria del Alzheimer (inmunoterapia, inhibición de secretasas y agentes antifosforilación de tau), aun naciente, es una realidad cientificoclínica [6-8]. Así, esta futurología catastrofista sobre la enfermedad de Alzheimer puede no verse cumplida, dando al traste con todas la cábalas epidemiológicas y visiones apocalípticas. De hecho, la poderosa Alzheimer Association promueve el eslogan de «un mundo sin enfermedad de Alzheimer» a través de una solución biológica para la misma, lo que no equivale a un final de esta afección en términos psicosociales [9].

¿Por qué un 75% de las personas mayores de 80 años no padece demencia? ¿Es puro azar o es consecuencia de la dotación genética individual interactuando con el ambiente, medio externo y estilo de vida de cada uno? Aparte de que los genes constituyen solamente una pequeña proporción del genoma total y de que la expresión de los mismos está controlada por hechos no codi-

ficados en el ADN –la evolución epigenética [10]–, las enfermedades complejas, multifactoriales y poligénicas, como es el Alzheimer, dependen sustancialmente en su aparición de factores exógenos. De ahí que no sea asumible que la heterogeneidad sintomática, evolutiva y de respuesta a fármacos anticolinesterásicos sea reflejo real de variaciones genotípicas [11]. Para asociar fenotipos y genotipos es fundamental la información clínica específica definida y mensurable. Estas cuestiones son la base del estudio de los factores de riesgo (también de los factores protectores) del Alzheimer. Si llegan a ser bien conocidos, cabe actuar para reducirlos y aun eliminarlos; cabe también la posibilidad de promover los factores protectores. Ningún factor de riesgo aislado es suficiente ni necesario por si solo para causar enfermedad de Alzheimer, que siempre será el resultado de un genotipo concreto actuando sobre un fenotipo determinado. Un ejemplo muy ilustrativo al respecto es considerar la relación tabaco/cardiopatía isquémica. No todo fumador padece enfermedad coronaria ni todo enfermo coronario ha sido fumador. Sin embargo, el tabaquismo es un rotundo factor de riesgo para sufrir cardiopatía isquémica.

Hay dos diferentes métodos para descubrir estos factores de riesgo: uno es el estudio caso-control; otro es el estudio longitudinal de cohortes, siempre más fiable, aunque más costoso y más difícil de realizar.

En este capítulo se revisan los factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer conforme a la sistemática de Anthony Jorm [12] que se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1 Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer

Factores sociodemográficos

- Edad.
- Género.
- Etnia y nacionalidad.
- Geografía.

Factores genéticos y familiares

- Historia familiar.
- Mutaciones causales.
- Genotipo apoE.
- Nuevos genes de susceptibilidad.
- Síndrome de Down.

Condiciones premórbidas

- Cociente intelectual y capacidad lingüística.
- Nivel educativo, escolarización y reserva cerebral.
- Reserva cognitiva y reserva cerebral.
- Otros factores variados de riesgo.
- Personalidad premórbida, estrés y depresión.

Historia médica anterior

- Traumatismo craneal.
- Uso de antiinflamatorios.
- Hormonas sexuales.
- Virus del herpes simple.

Factores de riesgo cardiovascular

- Hipertensión arterial.
- Colesterol.
- Diabetes.
- Homocisteina, vitamina B_{12} y folato.
- Obesidad.
- Tabaco.
- Uso de estaninas.

Estilo, hábito de vida y riesgos laborales

- Alcohol.
- Alimentación, dieta y antioxidantes.
- «Envejecer con gracia».
- Riesgos profesionales.

Factores sociodemográficos

Edad

El envejecimiento personal, el cumplir muchos años, no es una enfermedad, pero la condición de ser mayor de 65-70 años es un terreno abonado para que surjan las enfermedades neurodegenerativas[13]. Al día de hoy no hay una explicación biogerontológica definitiva de esta conexión. Hay personas mentalmente sanas con edades entre 100 y 104 años cuyo cerebro muestra en la necropsia placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en número y localización que cumplen criterios CERAD y NIA-Reagan de enfermedad de Alzheimer[14]. Aparte de que este dato revela la insuficiencia de tales criterios en su redacción actual, el descubrimiento reciente de posibles interacciones entre depósitos de A-beta y ovillos tau obliga a incluir en el diagnóstico neuropatológico del Alzheimer la existencia de ovillos prefibrilares iniciales de neurodegeneración y ovillos «secundarios» al depósito de A-beta. Así se aclararán más las bases histopatológicas del envejecimiento cerebal sin enfermedad y de enfermedad de Alzheimer por muy preclínica que sea.

A la luz de los estudios epidemiológicos, la edad es el factor de riesgo más importante para sufrir Alzheimer[12]. Hay unanimidad en que existe un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia a medida que se cumplen años[5]. La incidencia en el grupo etario de 60 a 70 años es de un caso en 1.000 sexagenarios por año, entre los septagenarios es de uno en 100 por año, y entre los octogenarios es de uno en 10 por año. La prevalencia se duplica según la edad, de manera que en la población de 65 a 69 años es del 2%, sube a un 4% entre los de 70 a 74 años, asciende a un 8% entre los de 75 a 79 años, alcanza un 16% entre los de 80 a 84 años y llega a ser un 32% entre los de 85 a 89 años. Después de los 90 años hay metaanálisis con resultados contradictorios de si la incidencia sigue aumentando o no. Walter-Roca resume los hallazgos de los estudios de EURODEM[15] como se expone en la tabla 2.

Tabla 2 Hallazgos de los estudios europeos sobre prevalencia, incidencia e historia natural de demencia y enfermedad de Alzheimer

Enfermedad	Medida	Resultados
Demencia	Prevalencia	Aumenta con la edad; es más alta en mujeres; hay alguna variación geográfica.
	Incidencia	Aumenta con la edad (excepto en hombres mayores de 90 años; es mayor en mujeres; es más elevada en países del noroeste que en los del sur).
	Institucionalización	Mayor que en lo no casos; aumenta con la edad; más alta en mujeres; varía geográficamente.
	Supervivencia	Menor que en los no casos; menor en hombres; varía geográficamente.
Enfermedad de Alzheimer	Prevalencia	Aumenta con la edad; es más alta en mujeres; variación geográfica limitada.
	Incidencia	Aumenta con la edad (excepto en hombres mayores de 90 años); es mayor en mujeres; hay alguna variación geográfica.

Si la incidencia de Alzheimer continuara aumentado exponencialmente en los nonagerarios y centenarios, entonces toda la población padecería esta enfermedad caso de que viviera los años suficientes. Mientras que si los niveles de incidencia se estancan entre los muy viejos, habrá personas con 110-120 años que nunca desarrollarán tal afección [12]. La señora francesa Jeanne Calmet murió a los 123 años sin síntomas de demencia.

Género

Se admite tradicionalmente que la prevalencia de Alzheimer es mayor en las mujeres que en los hombres. Se achacó esta diferencia a que las mujeres vivían más años una vez desarrollada la enfermedad. Pero los estudios de incidencia, siempre más válidos y consistentes, han confirmado esta preferencia de la afección por el sexo femenino. Los estudios de EURODEM, basados en 528 casos incidentes entre una cohorte de 28.768 personas seguida longitudinalmente, demostraron fehacientemente que las mujeres tienen un riesgo relativo mayor para sufrir demencia y en particular Alzheimer [16].

El hecho de que las mujeres vivan el último tercio de su existencia en situación de deficiencia estrogénica podría explicar la mayor prevalencia e incidencia en la mismas [17]. No son todavía concluyentes las eventuales diferencias clínicas, de historia natural, respuesta a fármacos anticolinesterásicos y neuropatológicas entre mujeres y hombres [18]. El factor escolarización (educación) no influye en el mayor riesgo femenino, aunque sí parece que el estatus APOE e4 positivo es más frecuente entre las mujeres.

Ahora que el metabolismo del colesterol está cobrando importancia en la patogenia del Alzheimer porque un factor de transcripción del mismo está ligado a proteasas [7], las diferencias hombre/mujer en cuanto a frecuencia de esta enfermedad podrían también radicar en el distinto metabolismo lipídico que hay entre uno y otro género.

Etnia y nacionalidad

La población de afroamericanos mayores de 65 años está aumentando más rápidamente que el mismo segmento de población de raza blanca. Se creía que la prevalencia de demencia era igual entre ambas etnias o incluso un poco mayor en los afroamericanos [19]. Los efectos del estatus APOE e4 entre diferentes etnias no estaba aclarado. Los estudios transculturales (Japón, Hawai) y migratorios indicaron una interacción dinámica entre genes y ambiente. Hugh Hendrie y cols. realizaron el primer estudio que, usando idéntica metodología llevada a cabo por el mismo grupo de investigadores, demostró que la incidencia anual de Alzheimer ajustada por edades fue significativa y llamativamente más baja en los habitantes yoruba de Ibadán (Nigeria) que en los afroamericanos de Indianápolis (Indiana) (yoruba, 1,15%, y afroamericanos, 2,52%, con semejantes intervalos de confianza) [20]. Si estos datos se confirman en el distrito Nyeri (Kenia) y en otras poblaciones africanas, fortalecerían el argumento de que los factores ambientales y culturales, junto con los de predisposición genética, influyen notablemente en la incidencia de Alzheimer.

La frecuencia del alelo APOE e4 es semejante en Indianapolis, Nigeria, Tanzania y Kenia [19]. Más aún, la asociación e4/Alzheimer es insignificante ente los yoruba o tanzanianos, mientras que el estatus homocigótico e4/e4 está significativamente asociado con la enfermedade Alzheimer en los afroamericanos, aunque en menor proporción que en los blancos. Por tanto, hay que tomar en consideración factores ambientales para explicar la diferente incidencia de Alzheimer en Ibadán con respecto a Indianápolis. La dieta y el ejercicio pueden ser dos de ellos. Hendrie y cols. encontraron menor prevalencia de factores de riego cardiovascular entre los nigerianos que entre los afroamericanos. Si un factor modificable como es la dieta modula el riesgo, habría que aceptar un mayor peso de los factores ambientales en la aparición de Alzheimer y una mayor influencia de éstos en las complejas interacciones entre predisposición genética y desencadenantes ambientales [19]. Estos estudios son acicate para seguir buscando factores de riesgo en la aclaración etiológica de la enfermedad, singularmente el papel de la hipertensión arterial, ateroesclerosis e ictus de repetición, así como estilo de vida y el efecto deletéreo de ver mucho tiempo televisión [21], teniendo siempre en cuenta que el diagnóstico de demencia y Alzheimer está muy sujeto a sesgos y errores entre los negros americanos [22].

Geografía

Los estudios EURODEM, ya mencionados anteriormente, señalan diferencias geográficas regionales en la incidencia de demencia en Europa con índices más altos en los países del noroeste que en los del sur [23]. En los países occidentales del continente europeo la frecuencia del alelo APOE e4 disminuye en sentido norte-sur [24]. En España la frecuencia de este alelo es semejante en Cataluña, Madrid y Asturias, aunque es mayor en Cantabria (0,11) [11]. Hay reservas poblacionales como la de Manitoba en que la prevalencia de Alzheimer es muy baja, lo mismo que en la India [21].

Factores genéticos y familiares

Historia familiar

Es importante definir el significado de antecedentes familiares positivos ante un enfermo concreto que padece enfermedad de Alzheimer. Se refiere a la constatación de un diagnóstico de este tipo, realizado por un especialista, en al menos un familiar en primer grado (padres o hermanos) del paciente en cuestión. No se refiere ni mucho menos a un árbol genealógico con miembros varios afectados en cada generación, como es propio de enfermedades monogénicas con herencia mendeliana autosómica dominante.

La historia familiar así entendida es un factor de riesgo importante de Alzheimer [12]. En el 50-60% del 99% de casos, que constituyen la enfermedad de inicio tardío (después de los 65 años), existe un familiar de primer grado que también padece o padeció la misma enfermedad [26].

La comprobación de historia familiar positiva depende naturalmente de la edad que alcancen sus miembros, puesto que si fallecen antes de los 65 años no habrá margen para desarrollar la enfermedad.

La influencia de historia familiar positiva depende de la edad del paciente. El riesgo es del 5% hasta los 70 años, 16% hasta los 80 y 33% hasta los 90 [12].

Mutaciones causales

En rigor estas mutaciones causales no deberían considerarse en un capítulo como éste dedicado a los factores de riesgo porque tales mutaciones patogénicas son causa suficiente (con su penetrancia del 100% en prácticamente todos los casos), aunque no necesaria para originar enfermedad en Alzheimer. Un factor de riesgo determinado ni es suficiente ni es necesario para que aparezca esta afección.

Estas mutuaciones responsables directas de Alzheimer familiar de presentación autosómica dominante de inicio precoz (antes de los 65 años) –las del gen de la proteína precursora de la amiloide en el cromosoma 21, descubiertas en 1991; las del gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14, dadas a conocer en 1995, y las del gen de la presenilina 2, encontradas en el mismo año– son muy raras. Hay unas 24 familias en el mundo en las que se encontraron mutaciones del gen APP y unas 500 familias en las que se demostraron mutaciones del gen PS1. Sin embargo, el estudio de las mismas, de los productos del gen y de la conversión de estos genotipos en fenotipos neuropatológicos y biológicos (células, moléculas y proteínas) ha significado el hecho más trascendental para desentrañar la génesis, el mecanismo y las dianas terapéuticas del Alzheimer. En la tabla 3 se destacan algunos datos numéricos epidemiológicos sobre las mutaciones causales.

Tabla 3 Genética de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante

- Sólo representa el 1% de todos los casos.
- Sólo en el 50% de estos casos se han descubierto hasta el momento mutaciones causales.
  - En el 70-80% son mutaciones del gen PS1.
  - En el 10-15% son mutaciones del gen APP.
  - En el 3-5% son mutaciones del gen PS2.
- Es lógico esperar que se descubran nuevas mutaciones causales en familias en las que las conocidas hasta ahora no dan cuenta de esta presentación autosómica dominante.

Genotipo APOE

En 1992 el grupo de Allen Roses demostró una marcada asociación entre la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío con historia familiar positiva o sin ella (formas esporádicas) y el estatus del gen APOE e4 positivo (ver revisión) [11]. En la tabla 4 se resumen los datos esenciales al respecto.

La asociación entre el alelo APOE e4 y la enfermedad de Alzheimer no tiene réplica [27]. Sin embargo, desde hace tiempo han aparecido datos a favor de que el alelo e4 por sí solo no explica todo el riesgo de Alzheimer atribuido a este locus. Hay polimorfismos dentro del promotor del gen APOE que afectan su expresión [28]. Hay una asociación entre el genotipo –491A/A, que es independiente del genotipo APOE, y, en enfermos mayores de 80 años, también el genotipo –219 se asocia con la enfermedad [27]. Existe correlación en ratones Tg entre el depósito de A-beta fibrilar y el nivel de expresión de APOE.

Tabla 4 El alelo APOE e4 es el factor de riesgo genético mayor de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

- El gen se sitúa en el cromosoma 19q.
- El alelo e4 está sobrerrepresentado en la población con Alzheimer con respecto a su distribución en la población general.
- El ser portador de uno o dos alelos e4 aumenta en dos a cinco veces el riesgo de padecer la enfermedad.
- El estatus e4 positivo anticipa la edad de inicio de los síntomas hacia los 60 años.
- Hay sujetos homocigotos e4/e4 que llegando a edades avanzadas no han tenido la enfermedad.
- Hay enfermos de Alzheimer que son e4 negativos.
- La influencia del alelo e4 sólo se comprueba en el 32-58% de los casos.
- Cabe esperar que se descubrirán nuevos genes que confieran riesgo y susceptibilidad para padecer Alzheimer.
- Ser portador del alelo e2 del gen APOE confiere protección frente a esta enfermedad.

Nuevos genes de susceptibilidad

El dato de que un 42-68% de enfermos de Alzheimer no son portadores del alelo e4 es indicativo de que otros factores genéticos y ambientales han de estar implicados en la forma de inicio tardío de la enfermedad [27].

La búsqueda de estos nuevos genes de susceptibilidad se está realizando mediante estudios de genes candidatos y mediante rastreo del genoma completo. Los resultados aún no son definitivos [27]. Hay investigaciones demostrativas de ligamiento en los cromosomas 6, 9, 10 y 12. También se implica a los polimorfismos de la interleucina –1, sobre todo la 1 alfa. La secuenciación del genoma humano es un punto de partida muy importante en este terreno.

Síndrome de Down

Virtualmente todas las personas con síndrome de Down presentan en sus cerebros a la edad de 40-50 años lesiones características del Alzheimer. Sin embargo, la prevalencia de demencia en estos sujetos a tales edades no es ni mucho menos del 100% [12]. Se van esclareciendo las razones de esta relación síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer. La beta-secretasa BACE2 (pepsina de la familia de las aspartil proteasas) se codifica en el cromosoma 21 –extracopiado en el síndrome de Down–, lo que levanta la posibilidad que tal proteasa contribuya a la aparición del fenotipo patológico del Alzheimer en los pacientes downianos por producir en los mismos más A beta desde su nacimiento. Pero BACE2 existe en poca cantidad en el cerebro, por lo que es más probable que sea la duplicidad del gen APP, también en el cromosoma 21, la responsable de la asociación que hay entre estas dos entidades. Argumenta en este sentido la observación de un paciente con Down por traslocación en el cual la porción distal del cromosoma 21 estaba duplicada, pero el punto de corte era telomérico al gen APP. Su fenotipo era downiano típico, pero en su cerebro no había depósito de A beta [26].

Por otra parte, se discute aún si una historia familiar de síndrome de Down o las madres de estos sujetos tienen mayor riesgo de padecer Alzheimer [12].

Condiciones premórbidas

Cociente intelectual y capacidad lingüística

Produjo mucho impacto el trabajo de Snowdon y cols. [29] de correlacionar la capacidad lingüística en la juventud con la aparición de Alzheimer en la vejez. Las monjas de la orden de Nôtre Dame, de Kentucky, acordaron someterse a revisiones neurológicas longitudinales y donaron sus cerebros para examen neuropatológico tras su muerte. Todas ellas habían escrito una carta autobiográfica cuando tenían alrededor de 20 años, en el momento de postulación de ingreso al convento. La menor densidad de ideas en tal texto se correlacionaba positivamente con la presencia clínica de enfermedad de Alzheimer y con la carga de ovillos neurofibrilares en sus cerebros. Se encontró así una asociación recíproca entre nivel cognitivo-educativo bajo en la juventud y padecimiento de esta enfermedad.

Mucho más elocuente aún fue el estudio de la relación entre la capacidad mental de los niños escoceses de Aberdeen nacidos en 1921 –medida con el *Moray House Test*, administrado al pasar de la enseñanza primaria a la secundaria– y la subsiguiente aparición de demencia en la vejez [30]. La demencia de inicio antes de los 65 años, la que teóricamente es «más genética», no guardaba relación con las puntuaciones del test de capacidad mental realizado a los 11 años. Sin embargo, cuando tales puntuaciones eran bajas correspondían a las personas que padecieron demencia de inicio tardío, después de los 65 años, la forma «menos o no genética». La población estudiada tuvo probablemente en su infancia condiciones de vida, alimentación, circunstancias socioeconómicas, oportunidades educativas, nivel de salud, etc., bastante semejantes. Estos datos apoyan sólidamente que la capacidad mental en la infancia modifica la propensión a padecer demencia en la edad senil, aun cuando se desconozcan los mecanismos biológicos subyacentes. Quizás una capacidad mental infantil baja configura un estilo de vida en la edad adulta y determina una situación socioeconómica en la que los factores de riesgo cerebrovascular puedan aparecer más fácilmente.

Mayeux, al comentar el trabajo escocés al que se ha hecho referencia, afirma de manera provocadora que si la etiología del Alzheimer actúa ya en la etapa de la maduración y el desarrollo cerebrales, las puntuaciones bajas en los test de inteligencia infantil pueden ser reflejo de inicio de la enfermedad en tal momento [31]. Tal eventualidad, a su vez, determinaría un escaso rendimiento escolar, una menor oportunidad de acceder a niveles de enseñanza superior y aun influiría en el estilo de vida adulta. Es decir, un nivel educativo bajo sería la consecuencia de una presunta enfermedad de Alzheimer infantojuvenil, no su causa en la vejez.

Nivel educativo (escolarización) y reserva cerebral

Hay datos epidemiológicos consistentes a favor de que cuanto mayor sea el nivel educativo que se alcanza en la vida, menor será la probabilidad de sufrir demencia en edades avanzadas (especialmente en las mujeres) [31]. Los mecanismos biológicos implicados en esta beneficiosa asociación pueden ser varios, pero entre ellos destaca que a mejor educación y estado socioeconómico corresponde menor enfermedad vascular cerebral [32].

Mortimer hizo en 1988 la predicción y formuló la hipótesis de que un mayor nivel educativo podía proteger frente a la demencia (ver revisión) [33]. Creía que los factores psicosociales actuaban primariamente reduciendo «la reserva intelectual», de manera que una enfermedad cerebral de poca entidad, en presencia de cierta miseria socioeconómica y cultural, daba lugar ya a una franca demencia, y que una inteligencia premórbida baja hacía más evidente el diagnóstico de Alzheimer. Estas predicciones fueron confirmadas parcialmente por estudios epidemiológicos realizados en Appignano (Italia), sur de Francia (PAQUID), Estocolmo, Finlandia y Askhelon (Israel). Robert Katzman comprobó en un estudio realizado en la peculiar población china de Shangai que los mayores de 75 años sin escolarización alguna, o con muy bajo nivel educativo, tenían demencia con más frecuencia; la prevalencia se duplicaba entre los analfabetos frente a los que habían recibido enseñanza elemental o media [34].

Para Katzman el efecto protector de la instrucción y educación cumplía los criterios de consistencia, solidez y dosis-respuesta exigidos para tal catalogación, llegando a afirmar que los «hallazgos recientes de que los cambios cognitivos en la enfermedad de Alzheimer son ampliamente dependientes de la densidad sináptica neocortical proporcionan una base específica para el concepto de "reserva cerebral". Proponemos –añadía– que la educación (escuela secundaria comparada con ausencia de estudios) aumenta la reserva cerebral al incrementar la densidad sináptica en la corteza de asociación, lo que conduce a retrasar los síntomas entre cuatro y cinco años en los sujetos con Alzheimer (y probablemente otras demencias) y, por consiguiente, a reducir a la mitad la prevalencia».

Han sido estudiadas más rigurosamente desde entonces las nociones de reserva cerebral y cognitiva premórbida. Del Ser y cols. [32], estudiando una serie de 87 enfermos con demencia con confirmación necrópsica del diagnóstico específico, proponen lo que llaman la hipótesis *brain battering* como alternativa a la de reserva cerebral. Ellos asumen que las personas con niveles educativos más altos y estatus socioeconómico más elevado están expuestas a menos agresiones repetidas de toda índole contra la salud, gozan de un estilo de vida más saludable y reciben cuidados médicos de mejor calidad. Todo ello consigue que sus cerebros sean más sanos, especialmente con menos lesiones de pequeño vaso que tanto contribuyen a la aparición de demencia [35].

A la hipótesis que sostiene la existencia de una relación educación/demencia y Alzheimer se le ha querido dar nuevo ímpetu recurriendo a los estudios de imagen cerebral. Ya se había dicho que los sujetos con menor perímetro cefálico tenían mayor riesgo de presentar la enfermedad [36] y tendían a iniciar los síntomas más tempranamente [37]. Se quería ver en el tamaño craneal un índice indirecto del desarrollo cerebral hasta la adolescencia y en él un factor de susceptibilidad. Se recurrió al estudio mediante resonancia magnética cuantitativa y se encontró una relación entre el nivel educativo y el grado de atrofia cerebral asociado a la edad compatible con la hipótesis de la reserva [38].

Sin embargo, cuando en lugar de tomar en consideración el grado de atrofia cortical se estimó el volumen intracraneal total (que es independiente del grado de atrofia) mediante RM semiautomática, no se apreció diferencia entre los enfermos y los controles [39]. Esto está en contra de que un mayor volumen cerebral conseguido por una mejor y mayor educación signifique una mayor reserva cerebral protectora de Alzheimer. En definitiva, la hipótesis de la reserva cere-

bral o cognitiva entendida como condicionada por factores genéticos y ambientales, tal como la explican Cummings y cols. [40], ha de tomarse en consideración en las enfermedades cerebrales, pero no como una mecanismo específico de una enfermedad concreta, sino como un umbral que cada uno tiene para que ante una lesión/disfunción cerebral aparezcan o no síntomas, o sean más o menos intensos. Los genes gobiernan la densidad sináptica, capacidad intelectual congénita, tamaño y peso cerebrales, eficiencia neuronal, etc. El ambiente, a través de la educación recibida, el medio en el que se vive, las infecciones de la infancia, las condiciones de nutrición, la riqueza o deprivación sensorial y emocional, etc., interactúan decisivamente con los genes. Puede decirse que ni todo es genoma ni nada está fuera de su alcance.

Otros factores variados de riesgo

La enfermedad de Alzheimer puede estar condicionada por factores ambientales que actúan durante la infancia y aun en el momento de la concepción. Sorprendentemente, el número y el orden de nacimiento en la fratría aumentan el riesgo de Alzheimer en un 8% para cada hijo que va naciendo, mientras que vivir hasta la adolescencia en un lugar suburbano (teóricamente más sano) protege frente a este proceso patológico [41]. Está bien documentado el mayor riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer en el medio rural [42, 43].

Los estudios de cohortes de base poblacional proporcionan datos singulares; por ejemplo, en el estudio PAQUID la condición de soltero, diferenciada de la de casado o cohabitante, aumenta el riesgo de Alzheimer o demencia [44]. Las explicaciones a este hecho pueden se varias, pero para estos autores franceses la más verosímil sería la de que los individuos que no se casan tiene menos lazos sociales y estados nutritivos menos satisfactorios (¡). En Suecia se ha comprobado también que entre las personas mayores que, aun viviendo solas, tienen amplias relaciones sociales y frecuentes visitas de o a familiares, la incidencia de demencia es menor que en aquellas otras que, viviendo también en solitario, carecen de relaciones familiares y están socialmente aisladas [45].

Personalidad premórbida, estrés y depresión

La personalidad prémorbida, más que influir sobre el riesgo de Alzheimer, predice el curso sintomático conductual y psicológico de la misma [46].

¿Cabe admitir que hay factores de riesgo no biológicos para esta enfermedad? Hay familiares de pacientes que, en una entrevista adecuada y ante un cuestionario pertinente, aseguran fehacientemente que lo que le sucede al enfermo en su manera de ser ya estaba presente en él muchos años antes del inicio abierto y completo de su afección. Todos apuntaban hacia una cierta fragilidad de la personalidad. Hay datos no publicados todavía (Conde Salas, comunicación personal) que sugieren que las personas con menor capacidad para afrontar dificultades en la vida, mayor dependencia de su pareja y menor dotación o interés para las relaciones sociales son más propensas a padecer Alzheimer.

A pesar de la relación entre liberación de glucocorticoides y envejecimiento, no hay pruebas claras en favor de que estrés, acontecimientos vitales adversos, estrés postraumático, prisión o participación en guerras, etc. predispongan para padecer esta enfermedad [12].

Se dedicó bastante atención al estudio de la posible asociación depresión/Alzheimer. Aparte de que la depresión puede ser síntoma prodrómico del proceso, hay consenso general de que existe asociación positiva entre historia anterior de depresión que requirió tratamiento médico y ulterior desarrollo de Alzheimer [12]. Esto da especial relieve al deterioro cognitivo inducido por trastornos depresivos, incluidos los cuadros bipolares [48]. Lo más probable es que la depresión sea en realidad manifestación inicial de Alzheimer, aun años antes de la aparición de déficit cognitivo, como expresión de una neuropatología con placas inmaduras o preamiloides [12]. Ya casi nadie habla de pseudodemencia depresiva.

Historia médica anterior

Traumatismo craneal

En un metaanálisis publicado en 1991 de estudios caso-control se encontró una asociación entre antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia y Alzheimer. Nada menos que tal antecedente incrementaba el riesgo en un 80% (citado [12]). El riesgo era tanto mayor cuanto más cercano estaba el traumatismo al inicio de los síntomas de la enfermedad. En la misma época se publicaron trabajos indicando que tras una contusión cerebral se producía depósito de A beta. Sin embargo, las investigaciones más objetivas, revisando historias clínicas y no actuando sobre respuestas retrospectivas de familiares de los enfermos, no han confirmado la asociación trauma craneal/Alzheimer [12]. También la han negado los trabajos de EURODEM [16] y el estudio Rotterdam [49]. Este último descarta además que el genotipo APOE interactúe con el no probado factor de riesgo, que en tiempos se creyó era el antecedente de lesión traumática encefálica.

Uso de antiinflamatorios

La hipótesis elaborada en 1990 por el grupo de Patric McGeer de que en el Alzheimer existe un estado inflamatorio crónico en torno a las placas neuríticas se ha visto rotundamente confirmada por los estudios neuropatológicos pertinentes [50]. La activación microglial puede verse *in vivo* mediante PET usando ligandos apropiados, puesto que tal activación aumenta la expresión de ciertos receptores (lugares periféricos de unión a benzodiacepinas) [51].

Hay muchos estudios epidemiológicos que apoyan la posibilidad de que el uso crónico de antiinflamatorios retrasa el inicio y quizá la progresión de la enfermedad. La mayoría de estos trabajos han usado la metolodogía de tipo corte tansversal o de tipo caso-control. En un trabajo prospectivo el riesgo relativo de padecer Alzheimer caía con el uso de AINES, especialmente si su toma se había prolongado dos o más años [52].

La eficacia clínica del tratamiento de la afección con agentes antiinflamatorios no está aún bien demostrada.

Hormonas sexuales

Las hormonas ováricas foliculares tienen efectos pleiotrópicas en el cerebro (ver revisión [17]). Participan en todos los procesos que mantiene la fisiología neuronal: aporte y consumo de oxígeno y glucosa, síntesis y degradación de proteínas y comunicación interneuronal. Los esteroides gonadales son neuroprotectores por su acción estimuladora de supervivencia neuronal, crecimiento dendrítico-axonal y neuroplasticidad. Hay una selectividad regional en la existencia de receptores de estrógeno en las neuronas. Además de estar en las áreas neuroendocrinas, la máxima concentración ocurre en las células colinérgicas del sistema límbico (amígdala, corteza entorrinal y zona CA 1 del hipocampo), así como en todo el manto neocortical-asientos iniciales de las lesiones de la enfermedad de Alzheimer. Se ha encontrado asociación entre esta enfermedad y los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción del gen del receptor estrogénico α, pero este hallazgo no ha sido confirmado posteriormente al estudiar la actividad de transcripción de este gen [53].

La edad de la menarquia se correlaciona negativamente con la de inicio del Alzheimer. Al contrario, la edad de la menopausia se asocia con el tiempo en que se manifiestan los primeros síntomas de la enfermedad, argumento indirecto de que el momento de deprivación estrogénica puede influir y anticipar la expresión clínica del proceso. La edad de la menarquia y, sobre todo, de la menopausia podrían ser marcadores clínicos de la influencia de los esteroides ováricos sobre la función cerebral. El estudio británico de una cohorte nacida en 1946 reveló que las puntuaciones en los test cognitivos en edades juveniles eran tanto más altas cuanto más tarde ocurría la menopausia [12].

Desde 1994 se han publicado diversos trabajos (tabla 5) que abogan a favor de que la THS reduce el riesgo de padecer Alzheimer al tiempo que insisten en que la mayor incidencia de esta enfermedad en las mujeres puede ser debido a la deficiencia estrogénica posmenopáusica [54-56]. Todos ellos son criticables metodológicamente por su diseño y hay que tener cautela en la interpretación de estos resultados [57-59]. Se han realizado otros estudios longitudinales que, en gran parte, corrigen los defectos metodológicos de los anteriores al recoger más correctamente los datos concernientes al uso de THS y hacer un seguimiento prospectivo de la muestra antes del desarrollo de la enfermedad y tras la aparición de la misma [60]. En el estudio italiano se defiende la hipótesis de que la THS reduce la prevalencia en mujeres posmenopáusicas [61], lo mismo que en el estudio epidemiológico de Rochester (Minnesota) [62]. Un estudio holandés fijó su atención en la influencia del uso de estrógenos sobre la aparición de Alzheimer antes de los 65 años. Quedó demostrado el papel neuroprotector de la THS [63].

La investigación presente y futura será la clave para encontrar respuestas inequívocas a la cuestión. El Congreso de los Estados Unidos indicó al Gobierno que se iniciara un ensayo clínico a gran escala sobre la prevención primaria de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y deficencias vitamínicas en mujeres posmenopáusicas mayores de 64 años. Es la *Women's Health Initiative* (WHI), auspiciada por los NIH desde 1993, que tendrá una duración de 8 a 12 años y cuyos resultados se conocerán después de 2005. El reclutamiento de 164.500 mujeres procedentes de 40 centros finalizó en octubre de 1998. Se comparará el efecto de una dieta baja en grasas, la administración de THS (diferenciando el uso de estrógeno solo o combinado con progestágeno) o de calcio y vitamina D. Un subgrupo de 8.000 mujeres de la rama que reciba THS for-

Tabla 5 Estudios de la prevención de la enfermedad de Alzheimer con estrógenos

Autor	Referencia bibliográfica	Año	Diseño	Muestra	Resultados
Paganini-Hill	54	1994	Caso-control	138 enfermos con demencia 550 controles	Reduce el riesgo de de demencia en función de la dosis y la duración de la THS.
Brenner	55	1994	Caso-control	107 enfermos con EA 120 controles	No hay relación.
Henderson	56	1994	Caso-control	143 enfermos con EA 92 controles	En los casos con EA hay menos aplicación de THS.
Mortel	57	1995	Caso-control	158 enfermos con demencia 148 controles	Menos aplicación de THS en los casos con demencia.
Paganini-Hill	58	1996	Caso-control	248 enfermos con demencia 1.193 controles	Reduce el riesgo de demencia.
Tang	59	1996	Prospectivo	1.124 mujeres (156 con THS)	La edad de inicio de la EA es mayor en la mujeres con THS.
Kawas	60	1997	Prospectivo	472 mujeres (230 con THS)	El riesgo de EA es mayor en las que no recibieron THS.
Baldereschi	61	1998	Transversal	1.568 (238 con THS)	Reduce la prevalencia de EA.
Waring	62	1999	Poblacional		Reduce el riesgo de EA.
Slooter	63	1999	Caso-control	109 enfermos con EA 119 controles	La THS es beneficiosa y neuroprotectora frente a la EA de inicio antes de los 65 años.

THS: terapia hormonal sustitutiva. EA:enfermedad de Alzheimer.

mará un estudio aparte (*WHI-Memory Impairment*). El obejtivo es conocer la incidencia de demencia de todo tipo tras el uso de esa terapéurica [64]. La hipótesis que se pretende probar es si la THS previene o retrasa la aparición de demencia en comparación con placebo.

Han comenzado los ensayos con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS) para conocer su efecto sobre la cognición y prevención de demencia. El raloxifeno está siendo investigado, dentro de un ensayo diseñado para conocer su efecto sobre la osteoporosis, para ver si además influye o no sobre la aparición de deterioro cognitivo asociado a la edad o sobre la incidencia de demencia [65].

Los datos a favor de la relación hormonas sexuales/Alzheimer se siguen acumulando. Recientemente se ha encontrado que las concentraciones séricas de A beta son paralelas a las de 17-beta-estradiol y testosterona, como si estas hormonas controlaran los niveles circulantes de tal péptido [66], cuya elevación indica inicio de la enfermedad [67]. La pérdida de memoria asociada a la edad puede explicarse si la menopausia o la andropausia se acompañan de un aumento de A beta en suero y líquido cefalorraquídeo en el sentido de que tal síntoma sería ya pródromo de enfermedad de Alzheimer.

La THS no trae beneficios para tratar la enfermedad ya declarada, lo mismo que no se recomienda para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular [68].

Virus del herpes simple

Jorm hace referencia a la posible presencia del virus del herpes simple tipo 1 en el cerebro de pacientes fallecidos y autopsiados con Alzheimer sobre la base de alguna publicación al respecto [12]. Se postuló que tal virus estaba latente y que se reactivaba, por ejemplo, por influencia del alelo e4.

Factores de riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial

Va creciendo el número de investigadores que están convencidos de que en la patogenia del Alzheimer influye de forma decisiva la patología vascular. Ya en 1996 tuvo lugar una primera conferencia sobre enfermedad cerebrovascular y Alzheimer [69]. La revista *Neurobiology of Aging* dedicó un número especial a la fisiopatología vascular del Alzheimer con una puesta al día muy detallada sobre los argumentos epidemiológicos, estudios experimentales, investigaciones hemodinámicas y hemorreológicas, datos de neuroimagen e investigaciones clínicas que dan base racional a la coexistencia y posible interacción entre accidente cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer [70]. No es éste el momento de analizar ahora toda esa documentación, que puede consultarse en otro lugar [13]. Un paso firme a favor de que la mayoría de los viejos dementes tienen demencia mixta (Alzheimer y vascular) lo acaba de dar el *Neuropathology Group of the Medical Resarch Council Cognitive Function and Ageing Study* (MRC CFAS). Este grupo ha publicado sus primeros resultados [71]. Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico de prevalencia e incidencia de demencia en personas mayores de 70 años, de tipo poblacional con base comunitaria, en Inglaterra y País de Gales, cuya estrategia fundamental es realizar necropsias de las personas que fallecen con y sin demencia, estimada mediante el MMSE y examen geriátrico automatizado (AGE-CAT). Los cerebros fueron estudiados siguiendo el protocolo CERAD con ligeras modificaciones (ver página web ww.mrc-bsu.cam.ac.uk/cfas), desconociendo los patólogos los datos clínicos. Se han presentado los datos necrópsicos procedentes de los primeros 209 sujetos (109 controles sin demencia y 100 dementes). Lo primero que resaltan los autores es la alta frecuencia de lesiones cerebrales propias de demencia sin que tal condición existiera clínicamente en vida. Lo segundo a destacar es la importancia y la frecuencia que tienen la enfermedad cerebrovascular y la angiopatía en la expresión clínica de demencia. Lo tercero llamativo de este estudio es la estrecha relación del estado de demencia con la patología propia de Alzheimer, sobre todo con los ovillos neurofibrilares neocorticales. El cuarto hallazgo importante es que en el análisis multivariante no se demuestra que haya un dato neruropatológico concreto que tenga valor alguno para diagnosticar un caso individual. No obstante, el modelo que los autores han construido, basado en la interacción de varios tipos de lesiones, permite diagnosticar correctamente

la existencia clínica de demencia en tres de cada cuatro casos. Pero, a su vez, uno de cada cuatro sujetos controles no dementes reúne patología suficiente como para pensar que estaba demente antes de morir.

En el *Nun Study*[72] la enfermedad cerebrovascular, sobre todo los infartos lacunares en ganglios basales, aumentaba sustancialmente el riesgo de padecer demencia en las personas que cumplían criterios neuropatológicos de Alzheimer. En el estudio británico que se comentó[71] la patología cerebrovascular apareció con más frecuencia que la de enfermedad de Alzheimer. Existían infartos corticales y subcorticales más frecuentes en los dementes que en los no dementes, aunque la diferencia fue sólo de un 13% (46% en los dementes y 33% en los no dementes). La lesión vascular que más se encontró en el estudio MRC CFAS fue la patología de pequeño vaso. Aparecía en el 69% de todos los casos, en general asociada a otras lesiones vasculares corticales y subcorticales.

También el estudio MRC CFAS ha prestado atención a la importancia de la angiopatía congófila propia del Alzheimer aportando datos a favor de que hay una interacción entre cambios vasculares y patología alzhemeriana en la patogenia de la demencia. El hallazgo más importante de este trabajo ha sido que, a igualdad de patología vascular, hay un solapamiento grande de patología entre los dementes y los no dementes, lo cual hace reflexionar sobre la validez de hipótesis simples en la patogenia del Alzheimer y reconsiderar la validez de esquemas diagnósticos. En suma, los hallazgos de este trabajo desafían la aplicación y la operatividad de los criterios diagnósticos convencionales y vigentes de demencia.

A efectos de lo que constituye este capítulo, la cuestión es que si se controlan los factores de riesgo vascular, ¿se reduce la prevalencia e incidencia de demencia/Alzheimer? En los últimos años son cada vez más los trabajos en los que se muestra cómo el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la aparición de deterioro cognitivo y el riesgo de demencia[73].

En un estudio poblacional finlandés (FINMONICA) se demostró que la hipertensión arterial sistólica a los 40-50 años predecía deterioro cognitivo 20-30 años más tarde, confirmando hallazgos anteriores (*Honolulu-Asia Aging Study, Uppsala Study, Framingham Study* y *National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study*)[74]. Este deterioro cognitivo ligero se convierte en franca enfermedad de Alzheimer a un ritmo de 10-12% anual de quienes lo padecen[75].

Colesterol

Tras el estudio clínico adecuado y la determinación de lípidos séricos en 106 pacientes demenciados, ingresados en Jewish Home and Hospital, en Manhattan, genotipados para APOE, se realizó necropsia que demostró que 84 de ellos padecían Alzheimer y 22 no. El colesterol total y el LDL-colesterol estaba francamente elevado en todo el grupo Alzheimer, con correlación positiva entre sus cifras y la intensidad de las lesiones[76]. Esta relación no varió tras el ajuste con respecto al estatus e4. Esto lleva a considerar que puede haber factores asociados con el metabolismo lipídico en la génesis o desarrollo del Alzheimer[7]. Una cifra de colesterol elevado (≥ 6,5 mmol/l) hacia los 50 años es factor de riesgo de deterioro cognitivo ligero hacia los 70, asociada o no a hipertensión arterial[75, 77].

El conocimiento creciente de las cuatro enfermedades monogénicas que elevan las LDL plasmáticas trae consigo un cierto optimismo de encontrar nuevas vías para aumentar la actividad de los LDLR y disminuir las LDL plasmáticas [78]. Entre tanto hay que seguir las orientaciones vigentes sobre programas de detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos [79, 80].

Homocisteína, vitamina B_{12} y folato

La homocisteína es un aminoácido intermediario derivado del metabolismo de la metionina. Las deficiencias en folato, cobalamina y piridoxina –vitaminas que actúan en el metabolismo de la homocisteína– aumentan la homocisteinemia. El incremento de edad, género masculino y defecto de función renal producen hiperhomocisteína, que es factor de riesgo de enfermedad vascular [81].

En 1990 se observó por primera vez una relación directa entre hiperhomocisteinemia y demencia degenerativa primaria (ver cita [82]). El nivel de homocisteína sérica está elevado en enfermos de Alzheimer tanto con diagnóstico clínico de esta afección [83] como con diagnóstico verificado neuropatológicamente [84].

Son necesarios más estudios longitudinales para determinar la relevancia de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de Alzheimer, inicio de los síntomas y progresión de la enfemedad [82]. Lo mismo que para aclarar si hay diferencias entre géneros, puesto que hay datos a favor de que la concentración de homocisteína aumenta en las mujeres postmenopaúsicas [85].

Por otra parte, hay mucha bibliografía que afirma que los enfermos de Alzheimer tienen con frecuencia deficiencia de B_{12} y bajos niveles de folato, que son altamente interdependientes. Los resultados en general son contradictorios tanto en la estimación de estas deficiencias como en la valoración del beneficio que puede traer corregirlas con suplementos.

En un muy reciente estudio realizado en Suecia se encontró que, efectivamente, los niveles séricos bajos de B_{12} y folato constituyen un factor de riesgo de demencia en general y de Alzheimer en particular, por lo que se recomienda vigilar estos parámetros (siempre ambos a la vez) en las personas mayores y corregirlos si es necesario para prevenir la aparición de esta enfermedad [86].

Recuerda muy bien Ciriaco Aguirre la necesidad de medir, al mismo tiempo que la B_{12}, los metabolitos (ácido metilmalónico y homocisteína total) [87]. Si tales metabolitos son normales, se puede descartar casi con un 100% de certeza el déficit de B_{12}. El aumento de metilmalónico en personas con función renal normal es altamente específico de carencia de B_{12}, especialmente si se normaliza al cabo de 7-15 días de tratamiento vitamínico. La hiperhomocisteinemia es multicausal: deficiencia de folatos, genotipo, función renal o tiroidea, etc. Si es secundaria al déficit de B_{12}, también se normaliza pronto tras tratamiento.

Los mecanismos biológicos implicados en este factor de riesgo (hiperhomocisteinemia-carencia de B_{12}-niveles bajos de folato) son la necesidad de B_{12} para convertir la homocisteína en metionina, la hiperhomocisteinemia resultante de la carencia de B_{12} y folato y el efecto neurotóxico de la homocisteína [86].

Desde 1998 la FDA americana exige que todos los alimentos de grano enriquecidos contengan 140 microgramos de ácido fólico por 100 gramos para rebajar el nivel de homocisteína, junto con 0,5 mg de cianocobalamina. Estos suplementos alimenticios pueden ser coste-efectivos si se demuestra que previenen la enfermedad coronaria, y no se diga el Alzheimer [88].

Obesidad

Típicamente se asocia la obesidad con enfermedad cardiovascular e ictus. Pero comienza a demostrarse su relación también con deterioro cognitivo y demencia [89].

La reducción de la ingesta calórica puede prevenir la aparición de Alzheimer [90]. Se sabe bien que esta disminución en la ingesta es la medida mejor demostrada para retrasar el envejecimiento cerebral causado por genes que codifican respuestas de estrés inflamatorio y generación de radicales libres. La longevidad genéticamente determinada depende de un receptor de insulina, lo que une fenotipo (restricción calórica) con genotipo (gerontogenes) [91, 92]. Las altas dosis de salicilatos corrigen la hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipemia en roedores obesos, lo que puede implicar un proceso inflamatorio en la patogenia de la resistencia a la insulina en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2 [93].

Tabaco

Un metaanálisis realizado en 1991 concluyó que los fumadores de tabaco tenían un riesgo reducido en un 20% de tener Alzheimer [12]. Tal asociación inversa era biológicamente pausible porque la nicotina aumenta la densidad de los receptores nicotínicos cerebrales, lo que podría ser beneficioso ante esta enfermedad. Se ha de distinguir entre nicotina y tabaco. Quizá la primera llegue a tener valor teapéutico usada fuera del humo del tabaco. Los estudios de casos incidentes de EURODEM han demostrado sólidamente que el ser fumador en el momento de inicio de los síntomas de Alzheimer o el haberlo sido con anterioridad multiplica por cinco el riesgo de padecer esta afección [16]. Este riesgo puede estar modulado por el alelo e4 [94]. El consumo de tabaco es un factor de riesgo prospectivo de incidencia de deterioro cognitivo, lo cual es una motivación más para promover el abandono del mismo [95].

Uso de estatinas

A lo largo del año 2000 se fueron publicando diversos trabajos que invocaban efectos terapéuticos de las estatinas independientes de su inhibición enzimática crucial de la síntesis de colesterol. Se les adjudicó un efecto inmunomodulador [96] antiinflamatorio [97], etc. Era lógico que, conociendo el papel tan cualificado que tiene la respuesta inmunoinflamatorio en la patogenia en el Alzheimer, se estudiara la relación de su prevalencia con el uso de estatinas. Se encontró una menor prevalencia en sujetos que recibían lovastatina y pravastatina [98]. Igualmente se comprobó que las personas de 50 años o más que tomaban estatinas tenían un riesgo considerablemente menor de desarrollar demencia, independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipemia no tratada

o de la administración de agentes hipolipemiantes distintos de las estatinas [99]. Esto ha dado lugar a réplicas [100], pero el uso de las estatinas en neurología ha cobrado nuevo impulso [101, 102].

Estilo, hábitos de vida y riesgos laborales

Alcohol

Un estudio francés, concretamente en la región de la Borgoña y Garona, encontró que el vino tinto de Burdeos protegía frente a la enfermedad de Alzheimer [103]. El riesgo se reducía un 80% entre los bebedores moderados frente a los abstinentes. Se achacó este efecto protector a las propiedades antioxidantes del vino tinto y no al alcohol.

En otro estudio londinense se comparó la influencia entre consumidores moderados de alcohol (1-3 cañas de cerveza, 1-3 vasos de vino o una pequeña copa de licor al día) frente a los abstemios y bebedores fuertes. En los moderados no se asociaba la costumbre con deterioro cognitivo, aunque tampoco era claro su papel protector [95].

Dentro de los datos del *Framingham Heart Study* se apreció que las mujeres que bebían moderadamente (2-4 bebidas al día) tenían mejor rendimiento cognitivo que los abstemios. En los hombres este rendimiento cognitivo superior ocurría entre los que ingerían 4-8 bebidas/día [104]. Estos datos se confirmaron en análisis prospectivo de una historia de consumo de alcohol de 24 años. Esta misma asociación positiva entre consumo moderado de alcohol y superior rendimiento cognitivo en edades mayores se comprobó en el *Honolulu-Asia Aging Study* [105].

Así, puede afirmarse que el alcohol, cuando menos, no es un factor de riesgo de Alzheimer y que su uso social puede ser beneficioso para el enfermo y su cuidador en las fases iniciales de la enfermedad [106].

Alimentación, dieta y antioxidantes

Hace años se prestó mucha atención al papel del aluminio en el origen del Alzheimer. Al día de hoy sólo cabe afirmar que es prudente mantener el agua potable tan baja en aluminio como sea posible [12].

La dieta alimenticia ha sido sorprendentemente muy poco estudiada ni como factor de riesgo ni como factor protector. Lo más popular es conceder a la combinación de vitamina E, vitamina C, ácido lipoico, coenzima Q10 y glutatión –ingeridas conjuntamente y en cantidades apropiadas– propiedades protectoras contra el Alzheimer por su acción antioxidante [107]. Igualmente la prensa divulgadora recomienda el consumo frecuente de manzanas, fresas, zanahorias, frutos cítricos, broccoli, coliflor, berza, frutas secas, ajo, cebolla, verduras, uvas, tomates, calabazas, etc. como poderosos agentes antioxidantes. En tiempos se habló del papel protector del consumo del pescado [12].

La base racional biológica del uso de multioxidantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas está bien asentada [108]. La terapéutica con antioxidantes se recomienda en varias enfermedades neurológicas [109]. M. J. Engelhart y cols., del *Erasmus Medical Cen-*

ter, en Rotterdam, comunicaron en el Congreso Mundial de Alzheimer 2000, celebrado en Washington DC, en el mes de julio de 2000, que los vegetales ricos en antioxidantes ingeridos en grandes cantidades, junto con vitaminas E y C, reducían sensiblemente el riesgo de padecer Alzheimer.

Sin embargo, hay necesidad de realizar estudios epidemiológicos prospectivos adecuados para aclarar el papel de la alimentación en el riesgo o protección de Alzheimer. Otro tanto cabe decir de la llamada dieta mediterránea.

«Envejecer con gracia»

Desde hace 15 años discurre el *Nun Study*, mencionado ya doblemente, extraordinario trabajo científico que se realiza merced a la solidaridad de las monjas más viejas de la orden de Nôtre Dame. Ellas se han prestado a ser examinadas anualmente neurológica y neuropsicológicamente, ser genotipadas, estudiadas mediante imagen cerebral y donar su cerebro a su muerte. Tras estudiar 678 religiosas en siete conventos, David Snowdon, epidemiólogo de la Universidad de Kentucky, y su equipo han comprobado que el ácido fólico previene el Alzheimer, que, cuando se asocia a infartos lacunares en ganglios basales, tiene mayor intensidad de síntomas y que la capacidad lingüística juvenil se asocia con menor riesgo de Alzheimer [29]. Ahora han publicado que las monjas que mostraban más emociones positivas en sus autobiografías y en su vida mantienen mejor su lenguaje, movilidad y memoria en edades nonagenarias y centenarias [110]. Snowdon cree que la espiritualidad y la vida en comunidad de estas monjas –que le enseñaron a él cuando era niño– les ayuda a conseguir este envejecimiento saludable [111].

Riesgos laborales

No se ha encontrado relación entre un oficio o trabajo determinado y la prevalencia de Alzheimer [12]. Una excepción puede estar en la exposición a campos electromagnéticos: motores eléctricos cerca del cuerpo en el caso de carpinteros, electricistas, maquinistas y costureras. Los campos electromagnéticos pueden alterar la homeostasis cálcica, que favorece la producción de A beta. Habrá que estudiar la influencia de las antenas y aparatos de telefonía móvil.

Conclusión

Forzando un poco los datos expuestos, se puede hacer un intento de síntesis de los factores de riesgo y de los factores protectores de enfermedad de Alzheimer, como aparece en las tablas 6 y 7, inspirados en Förstl [112].

Ante la interacción tan marcada entre genes, ambiente, factores sociodemográficos, historia médica, etc., el estudio de factor a factor será frustrante, confuso y contradictorio. Proporcionará poca información relevante. El estudio de la combinación de varios factores simultáneamente con los análisis pertinentes de multivarianza es el camino para avanzar en el conocimiento etiológico de esta enfermedad.

Tabla 6 Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer

Genéticos	Demográficos	Médicos	Epifenómenos
APOE e4 Trisomía 21 Otros poliformismos (cromosomas 6, 9, 10 y12) Sexo femenino Etnia Historia familiar de Alzheimer	Edad avanzada Nacionalidad Latitud geográfica Cociente intelectual Nivel educativo Reserva cerebral Medio rural Dieta sin antioxidantes Actitud existencial	Depresión Menopausia, andropausia Hipertensión arterial Hipercolesterolemia Hiperhomocisteína Deficiencia en B_{12} y folatos Obesidad Tabaquismo	Deterioro cognitivo ligero Imagen cerebral preclínica Marcadores biológicos

Tabla 7 Factores protectores de enfermedad de Alzheimer

Genéticos	Demográficos	Médicos	Epifenómenos
APOE e2, e3 Otros polimorfismos Genes reguladores de expresión de factores de riesgo cardiovascular Gerontogenes	Nacionalidad Latitud geográfica Cociente intelectual Nivel educativo Reserva cerebral Medio urbano Dieta con antioxidantes Actitud existencial Alcohol	Menarquía Hormonas sexuales Normalidad de: tensión arterial, colesterolemia, homocisteinemia, B_{12} y folatos	Normalidad en edad avanzada de memoria, imagen cerebral y marcadores biológicos

Lo que está surgiendo ahora es un nuevo paradigma diagnóstico-terapeútico a partir del conocimiento novísimo genómico-proteómico-microambiental del Alzheimer. Denis Selkoe lo acaba de exponer magistralmente [26]. Será posible dentro de pocos años que cada uno y cada una conozca, por ejemplo a sus 50 años o antes (ya que la neuropatología del proceso se inicia hacia los 30-40 años), su riesgo específico personal para sufrir la enfermedad después de los 65 años. Selkoe adelanta que tal riesgo individual será proporcionado por el ordenador que aplique el modelo matemático basado en los datos de historia familiar, factores de riesgo varios como los revisados en este capítulo, genotipo, valoraciones neuropsicológicas y psicopatológicas, imagen cerebral y marcadores licuorales o plasmáticos de A beta, tau y otros [113, 114] Los sujetos con un riesgo del 95 o del 100% serán los candidatos ideales para recibir tratamientos preventivos primarios con varios agentes (inhibidores de secretasas, inhibidores de fosforilación, de tau, inmunoterapia y anticolinesterásicos). Puede llegar en unas décadas el final del Alzheimer [9]. Persistirá toda la problemática psicosocioeconómica-política del envejecimiento extremo de la población. Pero sin Alzheimer la senilidad será más saludable. Será longevidad sin demencia.

Bibliografía

1. Guillén Llera F: Continuidad de los cuidados en la enfermedad de Alzheimer: niveles asistenciales y coordinación sociosanitaria. En: Martínez Lage JM, Khachaturian ZS (eds.): *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. Barcelona: Masson, 2001; 343-347.
2. Alzheimer's Disease International: *Risk factors for dementia*. Factsheet 9, october 2000. Londres.
3. Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ: The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1243-1247.
4. Kawas CH: Editorial. Aging and the public health effects of dementia. *N England Journal of Med* 2001; 344:1160-1161.
5. Launer L, Hofman A: Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S1-S40.
6. Martínez Lage JM, Martínez-Lage P, Moya M: Hacia la prevención de la enfermedad de Alzheimer. En: Martínez Lage JM, Hachinski V (eds.): *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid: Triacastela 2001; 157-173.
7. Esler WP, Wolfe MS: Review. A portrait of Alzheimer secretases-new features and familiar faces. *Science* 2001; 293:1449-1454.
8. Lee V M-Y: Tauists and Baptists United - Well almost! *Science* 2001; 293:1446-1447.
9. Whithehouse P: Editorial. The end of Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2001; 15:59-62.
10. Riddihough G, Penisi E: The evolution of epigenetics. *Science* 2001; 293:1063.
11. Martínez Lage JM: Significado de la variación genética apolipoproteína E en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clín (Barc)* 1999; 113:449-451.
12. Jorm A: Risk factors for Alzheimer's disease. En: O'Brien J, Ames D, Burns A (eds.): *Dementia,* 2.ª ed. Londres: Arnold, 2000; 383-390.
13. Martínez Lage P, Hachinski V, Martínez Lage JM: Senilidad cerebral evitable: la importancia de eludir las enfermedades cerbrovasculares demenciantes. En: Martínez Lage JM, Hachinski V (eds.): *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid: Triacastela, 2001; 351-373.
14. Newell KL, Silver MH, Perls TT, Hedley-Whyte ET: What centenarians teach us about clinical neuropathology. En: Martínez Lage JM, Hachinski V (eds.): *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid: Triacastela, 2001; 32-46.
15. Rocca WA: Dementia, Parkinson's disease and stroke in Europe: a commentary. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):538-540.
16. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Lettenneur L, Ott A, Amaducci LA, y cols.: Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999; 52: 78-84.
17. Martínez Lage JM, Oliveros-Cid A, Martínez-Lage P: Estrógenos y enfermedad de Alzheimer: bases, promesas y realidades. *Med Clín (Barc)* 2000; 114:747-755.
18. Evans D, Ganguli M, Harris, Kawas C, Larson EB: Women and Alzheimer. *Alzheimer Disease and Related Disorders* 1999; 13:187-189.
19. Farrer LA: Intercontinental epidemiology of Alzheimer disease. A global approach to bad gene hunting. *JAMA* 2001; 285:796-798.

20. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, y cols.: Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities, Yoruba residing in Ibadan, Nigeria and African American residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285:739-747.
21. Different letters: Incidence of dementia and Alzheimer disease in Nigeria and the United States. *JAMA* 2001; 2850:2448-2449.
22. Stephenson J: Racial barriers may hamper diagnosis, care of patientes with Alzheimer disease. *JAMA* 2001; 286:779-780.
23. Launer LJ, Fraiglioni L, Anderson K, Breteler MMB, Copeland RJM, Dartigues JF, y cols.: Regional differences in the incidence of dementia: EURODEM collaborative analysis. En: Iqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM (eds.): *Alzheimer's disease and related disorders. Etiology, pathogenesis and therapeutics*. Chischester: John Wiley, 1999; 353-355.
24. Roses A: Sense and susceptibility. *Oddyssey* 1999; 5:35-39.
25. Lucott G: Apolipoproteina E e4 allele frecuencies in Europe in relation Alzheimer's. *Alzheimer Report* 1998; 1:353-355.
26. Selkoe DJ: Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Review* 2001; 81:741-766.
27. Myers AJ, Goate AM: The genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 433-440.
28. Artiga MJ, Bullido MJ, Frank A: Risk for Alzheimer's disease corelates with trascriptcional activity of the APOE gen. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1887-1889.
29. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR: Linguistic activity in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: findings from the Nun Study. *JAMA* 1996; 275:528-532.
30. Whalley LJ, Starr JM, Athawes R, Hunter D, Pattle A, Deary IJ: Childhodd mental ability and dementia. *Neurology* 2000; 55:1455-1459.
31. Letteneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JRM, y cols.: Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1064-1071.
32. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Muñoz DG: An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain* 1999; 122:2309-2319.
33. Martínez Lage JM, Martínez-Lage P: Educación, reserva cerebral y factores de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. *Med Clín (Barc)* 2001; 116:418-421.
34. Katzman R: Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 13-20.
35. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357:169-175.
36. Schofield PW, Logroscino G, Andrew HF, Albert S, Stern Y: An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 1997; 49:30-37.
37. Schofield P, Mosesson RE, Stern Y, Mayeux R: The age at onset of Alzheimer's disease and an intracraneal area measurement. A relationship. *Arch Neurol* 1995; 52:189-195.
38. Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G, Bryan RN, Lucke JF: Relation of education to brain size in normal aging. Implications for the reserve hypothesis. *Neurology* 1999; 53:189-196.

39. Jenkins R, Fox NC, Rossor AM, Harvey RJ, Rossor MN: Intracraneal volume and Alzheimer disease. Evidence against the cerebral reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2000; 57:220-224.

40. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS: Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment oportunities. *Neurology* 1998; 51(supl. 1):2-17.

41. Moceri VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Larson EB: Early life risks factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54:415-420.

42. Hall KS, Gao S, Unverzaght FW, Hendrie HC: Low education and childhood rural residence. Risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology* 2000; 54:95-99.

43. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, Belle S, DeKosky ST: Ten year incidence of dementia in a rural elderly US community population. The MOVIES Project. *Neurology* 2000; 54:1109-1116.

44. Helmer C, Damon D, Letenneur L, Fabrigoule C, Barberger-Gateu P, Lafont S, y cols.: Marital status and risk of Alzheimer's disease. A French population-based cohort study. *Neurology* 1999; 53:1953-1958.

45. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B: Influence of social network on ocurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355:1315-1319.

46. Dawson DV, Welsh-Bohmer KA, Siegler IC: Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2000; 14:11-19.

47. Conde JL: Factores de riesgo y personalidad premórbida en la enfermedad de Alzheimer: un estudio preliminar. *Rev Mult Gerontol* 1999; 9:200-207.

48. Rabins P, Pearlson GI: Depression-induced cognitive impairment. En: O'brien J, Ames D, Burns A (eds.): *Dementia*, 2.ª ed. Londres: Arnold, 2000; 789-798.

49. Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, Slooter AJC, van Duijn CM, Hofman A, y cols.: Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53:1959-1962.

50. Muñoz D: Neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer. En: Martínez Lage JM, Khachaturian ZS (eds.): *Alzheimer XXI: ciencia y sociedad*. Barcelona: Masson, 2001; 175-186.

51. Jones RW: Inflammation and Alzheimer's disease. *Lancet* 2001; 358:436-437 (ver también páginas 455 y 461).

52. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ: Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48:626-632.

53. Maruyama H, Toji H, Harrington CR, Sasaki K, Izumi Y, Ohuma T, y cols.: Lack of an association of estrogen receptor a gene polymorphism and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57:236-240.

54. Paganini Hill A, Henderson VW: Estrogen deficency and risk of Alzheimer disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 3:256-261

55. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, van Belle G, Bowen JD, McCormick WC, y cols.: Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 3:262-267.

56. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter J: Estrogen replacement therapy in older women. *Arch Neurol* 1994; 51:896-900.

57. Mortel K, Mayor J: Lack of postmenopausal estrogen therapy and the risk of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7:334-337.

58. Paganini Hill A, Henderson VW: Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 1996; 19:2213-2217.

59. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, y cols.: Effect of estrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 9025:429-432.

60. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, y cols.: A prospective sudy of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 6:1517-1521.

61. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E: Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999; 53:965-970.

62. Baldereschi M, di Carloi A, Lepore V, Braco L, Maggi S, Grigoletto F, y cols.: Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 1998; 4:996-1002.

63. Slooter AJ, Bronzoba J, Witterman JCM, van Broeckhoven C, Hofman A, van Dujin CM: Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 779-781.

64. Shumaker SA, Rebousin BA, Espeland MA, Rapp SR, McBee WI, Dailey M, y cols.: The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Control Clin Trials* 1998; 6:640-621.

65. Santanam N, Sherm Brewer R, McClatchey R, Castellano PZ, Murphy AA, Voelkel S, y cols.: Estradiol as an antioxidant: incompatible with its phisiological concentrations and function. *J Lipid Res* 1998; 11:2111-2118.

66. Gandy S, Almeida OP, Fonte J: Chemical andropause and amyloid-β peptide. *JAMA* 2001; 295:2195-2196.

67. Mayeux R, Tang MX, Jacobs DM: Plasma amyloid-beta peptide and incipient Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 46:412-416.

68. Mitka M: New advice for women patients about hormone therapy and the heart. *JAMA* 2001; 286:907.

69. De la Torre J, Hachinski V: Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 826.

70. De la Torre J: Preface. *Neurobiology of Aging* 2000; 21:iii-iv.

71. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MCR CFAS): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357:169-175.

72. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA: Brain infarction and the clinical expresion of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997; 277:813-817.

73. Forette F, Seux ML, Staedden JA: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-1351.

74. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laasko MP, Hallikainen M, Alhainen K, y cols.: Midlife vascular risk factors and late - life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-1689.

75. Petersen RC: Marcadores neuropsicológicos del deterioro cognitivo ligero en la fase inicial de enfermedad de Alzheimer. En: Martínez Lage JM, Khachaturian ZS (eds.): *Alzheimer XXI: ciencia y sociedad*. Barcelona: Masson, 2001; 219-228.

76. Lesser G, Kandiah K, Linbow LS, Likourezos A, Breuner B, Marin D, y cols.: Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patientes with Alzheimer's disease. *Dement Geriat Gogn Disord* 2001; 12: 138-145.

77. Kipivelto M, Helkala EL, Laakso MO, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *British Medical Journal* 2001; 322(7300):1447-1451.

78. Goldestein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. *Science* 2001; 292:1310-1312.

79. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

80. Lauer MS, Fontanarosa PB: Updated Guidelines for cholesterol management. *JAMA* 2001; 285:2508-2509.

81. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 345:407-413.

82. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JHH, Wilkinson C: Homocysteine and cognitive decline in healthy elederly. *Dement Geriat Cogn Disord* 2001; 12:309-313.

83. McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H: Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychol* 1998; 13:235-239.

84. Clarke R, Smith AD, Jost K, Refsum H, Sutton L, Ueland PM: Folate, vitamin B_{12} and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1449-1455.

85. Fernández-Miranda C, de la Calle M, Bris JM, Muelas M, Gómez P, Díaz-Rubio P: Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de homocisteína. *Med Clín (Barc)* 2001; 116:206-208.

86. Wang H-X, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L: Vitamin B_{12} and folate in relation to development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56:1188-1194.

87. Aguirre C: Reflexiones acerca del diagnóstico de la carencia de vitamina B_{12}. *Med Clín (Barc)* 2001: 116:457-458.

88. Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I, Weistein MG, Hunink MGM, y cols.: Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasm homcysteine levels for the prevention of coronary heart disease. Effect of grain fortification and beyond. *JAMA* 2001; 286:936-943.

89. Trakas K, Oh PI, Singh S, Risebrough N, Shear NH: The health status of obese individuals in Canada. *Internat J Obes Realt Metab Disord* 2001; 25(5):662-668.

90. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA: Gene expression profile of the ageing brain in mice. *Nature Genetic* 2000; 25(3):294-297.

91. Gems D: Ageing. Yeast longevity gene goes public. *Nature* 2001; 410:154-155.

92. Tissenbaum HA, Guarente L: Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2001; 410:227.

93. YaungM, Kostantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li Z-W, Kain M, Shoelson SE: Reversal obesity and diet induced insulin resistance with salycitates or targeted disruption of IKK-beta. *Science* 2001; 293:1673-1677.

94. Caermelli D, Swan GE, Reed T, Schellenger GD, Christian JC: The effect of Apolipoprotein e4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology* 1999; 18:125-133.

95. Cervilla JA, Prince M, Man A: Smoking, drinking and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:622-626.

96. Kwar B, Mulhaupt F, Myit S, Macht F: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine* 2000; 6:1399-1402.

97. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM: PPAR-gamma dependent and independent affects macrophase-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nature Medicine* 2001; 7:48-52.

98. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G: Decrease prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57:1439-1443.

99. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DD: Stains and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356:1627-1631.

100. Muldoon MF: Report on statins and dementia disputed. *Arch Neurol* 2001; 58:1166-1167.

101. Golomb BA: Statins and dementia. *Arch Neurol* 2001; 58:1169-1170.

102. Cucchiara B, Kasner SE: Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001; 187:87.

103. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafonts S: Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in Bordeaux area. *Rev Neurologique* 1997; 153:185-192.

104. Elias PK, Elias MF, d'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA: Alcohol consumption and cognitive perfomance in the Framingham Heart Study. *American J Epidemiol* 1999; 150:580-589.

105. Galanis DJ, Joseph C, Masaki KH, Petrovich H: A longitudinal study of drinking and cognitive perfomance in elderly Japanese American men: The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Public Health* 2000; 90:1254-1259.

106. Wiscott R, Kopera-Frye K, Seifert L: Possible consequences of social drinking in the early stages of Alzheimer disease. *Geriatric Nurs* 2001; 22:100-105.

107. Packer L, Colman C: *The antioxidant miracle*. Nueva York: John Wiley, 1999.

108. Prasad KW, Cole WC, Hovland AR, Prasad KC, Nahremi P, Kumar B, y cols.: Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease analysis of biologic rationale. *Curr Op Neurol* 1999; 12:761-770.

109. Delanty N, Dichter MA: Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1265-1270.

110. Danner DD, Snowdon DA, Friesen WV: Positive emotions in early life and longevity: findings from the nun study. *The Journal of Personality and Social Psychology*, 2001.

111. Snowdon D: *Aging with grace*. Kentucky: Bantam, 2001.

112. Förstl H: What is Alzheimer's disease? En: O'Brien J, Ames D, Burns A (eds.): *Dementia,* 2.ª ed. Londres: Arnold, 2000; 371-382.

113. Mehta PD, Pirttila T, Patrick BA, Bershatzky M, Mehta SP: Amyloid beta protein 1-40 and 1-42 levels in matched cerebrospinal fluid and plasma from patients with Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 2001; 304:102-106.

114. Itoh N, Arai H, Uramaki K, Ishiguro K, Ohmo H, Hampel H, y cols.: Large-scale multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorilated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 50:150-155.