

Multimed 2016; 20(6)

NOVIEMBRE- DICIEMBRE

ARTÍCULO ORIGINAL

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS. GRANMA
FILIAL DE CIENCIAS MÉDICAS Dr. "EFRAÍN BENÍTEZ POPA". BAYAMO,
GRANMA

Factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer en el
municipio Bayamo

Risk factors in Alzheimer disease in Bayamo municipality

Esp. Fisiol. Patol. Ramón Calzado Salomón, Esp. Farmacol. Yanaisa Noraida
Fernández Corrales.

Filial de Ciencias Médicas Dr. "Efraín Benítez Popa". Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Alzheimer es un problema tanto para las familias como para los sistemas nacionales de salud, debido a la falta de un tratamiento curativo y la carga que representa.

Objetivo: determinar la asociación de algunos factores de riesgo con la demencia de tipo Alzheimer entre noviembre 2013 hasta enero 2015, municipio de Bayamo

Método: estudio de casos y controles. Se estimó una muestra de 35 casos y 64 controles. Se estudiaron como variables el sexo, edad, color de piel, lugar de residencia, ocupación, nivel de escolaridad, hábitos tóxicos como fumador, consumo de café, alcoholismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, antecedentes patológicos personales de trauma craneal, deterioro cognitivo leve, depresión, ansiedad, sedentarismo y obesidad.

Resultados: el análisis univariado arrojó que la edad mayor o igual a 70 años casi duplica el riesgo de padecer Alzheimer al igual que el hábito de fumar y el consumo de café que duplican el riesgo de padecer la enfermedad. La hipertensión arterial y las dislipemias tienen iguales comportamientos. En el análisis del modelo de regresión logística binaria se encontró que el trauma craneoencefálico seguido del deterioro cognitivo leve, la depresión y la hipertensión arterial mostraron una relación independiente, estadísticamente significativa e importante con el riesgo de padecer demencia de tipo Alzheimer

Conclusiones: los valores obtenidos por el ajuste de la función de regresión logística que más se asociaron con los factores de riesgo en la demencia de Alzheimer fueron el traumatismo craneoencefálico, el deterioro cognitivo leve, la depresión y la hipertensión arterial.

Descriptor DeCS: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, TRAUMATISMOS CRANEOCEREBRALES, FACTORES DE RIESGO, DEMENCIA.

ABSTRACT

Introduction: alzheimer disease is a problem for the family and for health national systems, due to a lack of treatment and the burden it represents.

Objective: to determine the association of some risk factors with Alzheimer disease from November 2013 to January 2015, Bayamo municipality.

Method: a Cases and controls study. A sample of 35 cases and 64 controls was estimated. Age, skin color, place of residence, occupation, level of schooling, smoking habits, coffee consumption, alcoholism, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, personal pathological history of cranial trauma, deterioration of cognitive impairment, depression, anxiety, physical inactivity and obesity.

Results: the univariate analysis showed that age greater than or equal to 70 years almost doubles the risk of Alzheimer's disease, as well as smoking and coffee consumption that double the risk of suffering from the disease. Hypertension and dyslipidemia had the same behaviors. In the analysis of the binary logistic regression model we found that cranioencephalic trauma followed by mild cognitive impairment, depression and arterial hypertension showed an independent, statistically significant and important relation with the risk of Alzheimer's dementia.

Conclusions: the values obtained by adjustment of the logistic regression function that were most associated with the risk factors in Alzheimer's dementia were head injury, mild cognitive impairment, depression and arterial hypertension.

Subject headings: ALZHEIMER DISEASE, CRANIOCEREBRAL TRAUMA, RISK FACTORS, DEMENTIA.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se ha convertido en un problema social muy grave para millones de familias y para los sistemas nacionales de salud de todo el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Sin embargo, lo que hace que esta demencia tenga un impacto tan fuerte en el sistema sanitario y el conjunto de la sociedad es, sin duda alguna, su carácter irreversible, la falta de un tratamiento curativo y la carga que representa para la familia de los afectados.¹

Ningún tratamiento preventivo primario o secundario para el Alzheimer se ha aceptado. Las investigaciones epidemiológicas, sin embargo, han proporcionado evidencias específicas de factores modificables y factores protectores. Entre los factores de riesgo probables se pueden citar el deterioro cognitivo leve, el aumento de la homocisteína, las deficiencias de estrógenos, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las dislipidemias, el infarto del miocardio.

Algunos de los factores de riesgo definitivos son la edad, factores hereditarios y las mutaciones genéticas dentro de los posibles se estudian los tóxicos, depresión, alcoholismo, tabaquismo, edad avanzada de los padres, herencia por la vía materna, tamaño reducido de la cabeza, Parkinson, etc.²

Es importante conocer los factores de riesgo investigados durante la fase de latencia de la enfermedad, llamada "preclínica", aunque es muy probable que haya que relacionarlos más con la transición de un estado asintomático a una situación de enfermedad diagnosticable. Quizás no representen factores de riesgo relacionados con la causa sino condiciones precipitantes de la aparición de la enfermedad.³

En los momentos actuales se estima que la EA afecta a más de 6 millones de personas en Norteamérica, 5 millones en Europa, entre 8 y 10 millones en Asia y 1,5 millones de

individuos en América del Sur, con una prevalencia media de 3 a 15 % y una incidencia de 0,3 a 0,7 % en mayores de 65 años.⁴

En Cuba en el año 2013 la demencia de tipo Alzheimer fue la séptima causa de muerte en ambos sexos con 3728 fallecidos para una tasa de 14.4.⁵

A pesar de haber encontrado publicaciones nacionales e internacionales que tratan esta temática, no evidenciamos estudios realizados en el municipio Bayamo por lo que nos enfrentamos a un problema científico ¿Existirá asociación entre los factores de riesgo como: la edad avanzada, el sexo femenino, los hábitos tóxicos, el bajo nivel de escolaridad, los antecedentes de traumas craneales, de enfermedades cardiovasculares, los antecedentes familiares de síndrome de Down y la aparición de la demencia de tipo Alzheimer?, esto nos motivó para la realización de este estudio, con vista a determinar la asociación de algunos factores de riesgo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

METODO

Se realizó un estudio de casos y controles con el objetivo de determinar la asociación de algunos factores de riesgo con la demencia de tipo Alzheimer en la población del municipio de Bayamo perteneciente a la provincia de Granma en el período comprendido entre noviembre de 2013 hasta enero de 2015.

La investigación se realizó teniendo en cuenta el universo de pacientes diagnosticados previamente por demencia de tipo Alzheimer en el municipio de Bayamo en el periodo comprendido de noviembre del 2013 hasta enero del 2015. El tamaño de la muestra fue calculado por el paquete estadístico EPIDAT Versión 3.0. Finalmente se estimó un tamaño de muestra de 35 casos y 64 controles en proporción 1:2 con características sociodemográficas similares.

Las variables empleadas fueron: sexo, edad, color de piel, lugar de residencia, ocupación, nivel de escolaridad, hábitos tóxicos como fumador, consumo de café, alcoholismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, antecedentes patológicos personales de trauma craneal, deterioro cognitivo leve, depresión, ansiedad, sedentarismo, obesidad.

Los pacientes se reevaluaron nuevamente en las diferentes consultas para precisar el diagnóstico, se realizó una evaluación neuropsicológica por un personal multidisciplinario, se tuvieron en cuenta los criterios diagnósticos de demencia y la demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer (DSM – IV) y los criterios de NINCDS–ADRDA de enfermedad de Alzheimer probable.

Se utilizó también como instrumento de evaluación la escala o test de demencia de Blessed a cada uno de estas personas, la historia clínica individual y la encuesta tanto a estas personas (siempre que puedan cooperar) como a los familiares o cuidadores previo consentimiento informado.

Los datos de las fuentes antes señaladas se llevaron a una base de datos procesados con el paquete estadístico SPSS 18.0 para Windows el cual se utilizó para todo el procesamiento estadístico realizado.

RESULTADOS

En el análisis univariado de las variables sociodemográficas encontramos que la edad mayor o igual de 70 años, el sexo femenino, las personas de piel negra, los que viven en zonas urbanas y los desvinculados laboralmente no tenían una asociación significativa con la demencia. Los que tenían una escolaridad primaria presentaban el riesgo de padecer Alzheimer (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo sociodemográficos asociados a la demencia de tipo Alzheimer.

Factor		Casos (35)		Control (64)		OR	IC (95%)	Probabilidad
		No	%	No	%			
Sexo	Femenino	19	54,3	29	45,3	1,433	0,627 - 3,278	0,393
	Masculino	16	45,7	35	54,7			
Edad	≥ 70 años	26	74,3	39	60,9	1,852	0,756 - 4,597	1,852
	< 70 años	9	25,7	25	39,1			
Color de la piel	Blanca	17	48,6	26	40,6	1,380	0,602-3,164	0,446
	Negra	18	51,4	38	59,4			
Residencia	Urbana	23	65,7	39	60,9	1,229	0,520-2,903	0,639
	Rural	12	34,3	25	39,1			
Ocupación	Vinculado	17	48,6	22	34,4	1,803	0,778-4,176	0,169
	desvinculado	18	51,4	42	65,6			
Escolaridad	< 6to grado	25	71,4	33	51,6	2,348	0,972 - 5,674	0,058
	>6to grado	10	28,6	31	48,4			

El hábito de fumar y el consumo de café duplican el riesgo de padecer la enfermedad mientras que la ingestión de alcohol no mostró significación estadística (tabla 2).

Tabla 2. Hábitos tóxicos asociados a la demencia de tipo Alzheimer.

Factor		Casos (35)		Control (64)		OR	IC (95%)	Probabilidad
		No	%	No	%			
Café	sí	27	77,1	38	59,4	2,309	0,908-5,873	0,079
	no	8	22,9	26	40,6			
Fumar	sí	21	60,0	27	42,2	2,056	0,889-4,755	0,092
	no	14	40,0	37	57,8			
Alcohol	sí	10	28,6	13	20,3	1,569	0,605-4,071	0,354
	no	25	71,4	51	79,7			

En el análisis de las variables clínicas resultaron factores de riesgo la hipertensión arterial y la dislipemia; la diabetes mellitus, la obesidad y el sedentarismo no tuvieron significación estadística en este estudio(tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a la demencia de tipo Alzheimer.

Factor		Casos (35)		Control (64)		OR	IC (95%)	Probabilidad
		No	%	No	%			
DM	sí	3	8,6	8	12,5	0,656	0,162-2,651	0,554
	no	32	91,4	56	87,5			
HTA	sí	19	54,3	23	35,9	2,117	0,915-4,896	0,080
	no	16	45,7	41	64,1			
Dislipemia	sí	8	22,9	6	9,4	2,864	0,904-9,071	0,074
	no	27	77,1	58	90,6			
Obesidad	sí	6	17,1	8	12,5	1,448	0,459-4,572	0,528
	no	29	82,9	56	87,5			
Sedentarismo	sí	11	31,4	19	29,7	1,086	0,445-2,650	0,857
	no	24	68,6	45	70,3			

La influencia de los antecedentes patológicos personales sobre el riesgo de padecer demencia de Alzheimer fue de la siguiente forma, el deterioro cognitivo leve fue el factor de riesgo más importante al elevar a más de quince veces el riesgo, el trauma craneoencefálico, la depresión y la ansiedad fueron también importantes en la aparición de la enfermedad (tabla 4).

Tabla 4. Antecedentes patológicos personales asociados a la demencia de tipo Alzheimer.

Factor		Casos (35)		Control (64)		OR	IC (95%)	Probabilidad
		No	%	No	%			
Trauma craneoencefálico	sí	6	17,1	1	1,6	13,034	1,500-113,274	0,020
	no	29	82,9	63	98,4			
Deterioro cognitivo	sí	20	57,1	5	7,8	15,733	5,072-48,806	0,000
	no	15	42,9	59	92,2			
Depresión	sí	16	45,7	10	15,6	4,547	1,763-11,728	0,002
	no	19	54,3	54	84,4			
Ansiedad	sí	11	31,4	8	12,5	3,208	1,147-8,974	0,026
	no	24	68,6	56	87,5			

Cuando se ajusta el modelo de regresión logística binaria a los datos, el trauma craneoencefálico seguido del deterioro cognitivo leve, la depresión y la hipertensión arterial mostraron una relación independiente, estadísticamente significativa e importante con el riesgo de padecer demencia de tipo Alzheimer (tabla 5).

Tabla 5. Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Factores	Probabilidad	OR	Intervalo de confianza al 95,5% para OR	
			Límite inferior	Límite superior
Café	0,973	1,028	0,211	5,003
Fuma	0,431	1,838	0,405	8,350
Escolaridad	0,131	2,902	0,728	11,570
HTA	0,031	4,534	1,152	17,848
Dislipemia	0,498	0,492	0,063	3,825
Trauma craneoencefálico	0,021	30,137	1,676	541,971
Deterioro cognitivo leve	0,000	21,458	4,745	97,028
Depresión	0,002	9,344	2,306	37,871
Ansiedad	0,152	3,163	0,654	15,304

DISCUSIÓN

Estudios poblacionales recientes sobre la prevalencia de demencia, realizados de acuerdo con criterios diagnósticos tipificados, muestran un incremento exponencial con la edad.⁶

Con respecto al sexo, la mayoría de los estudios reportan que las féminas son las más afectadas. Aunque las razones para la mayor frecuencia de estos trastornos en la mujer pueden ser varias, una es admitida universalmente: la diferencia en la supervivencia de ambos sexos, la mujer sobrevive más que el hombre aproximadamente unos 8 años en los países desarrollados y si la frecuencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 65 años no es de extrañar que el número total de mujeres afectadas supere al de los hombres.⁷

En otro estudio sobre la prevalencia de la demencia, se han descrito el efecto protector de la educación,⁸ donde se demuestra que las personas que tienen alto nivel de

educación tienen menor riesgo de presentar deterioro cognitivo y demencia de Alzheimer ya que estos individuos instruidos poseen mayores sinapsis corticales que los iletrados y por tanto, están más capacitados para hacer frente al deterioro causado por la pérdida neuronal característica de la demencia.

Con respecto al consumo del café, autores como Laitala y colaboradores ⁹ no apoyan el papel independiente del café en la patogénesis del declive cognoscitivo y la demencia, asegurando que a pesar del consumo alto de los pacientes con demencia no era un predictor independiente de actuación cognoscitiva en la vejez.

Los efectos beneficiosos de la cafeína pueden generarse a través de los mecanismos que reducen la producción de β -amiloide o mediante el aumento del nivel de proteínas cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria, como el factor neurotrófico derivado del cerebro.¹⁰

Los bebedores de alcohol no tenían un riesgo aumentado de cualquier demencia comparado con el abstemio. Los resultados de esta investigación sugieren que los bebedores del alcohol en la vida tardía hayan reducido el riesgo de demencia. Es incierto si esto refleja los efectos de la selección en estudios de cohorte que comienzan en la vida tardía, un efecto proteccionista de consumo del alcohol a lo largo de la madurez, o un beneficio específico de alcohol en la edad avanzada.¹¹

La asociación de la hipertensión arterial como factor de riesgo de la demencia de tipo Alzheimer coinciden con otro estudio nacional como los realizados por Llibre Rodríguez ¹² en adultos mayores con el síndrome demencial en la Habana y Matanzas que asocian la hipertensión arterial con esta enfermedad neurodegenerativa al igual que otro trabajo realizado en el 2014 donde evidencia esta asociación y se demuestra que la hipertensión arterial afecta la integridad de la barrera hematoencefálica, que permite la extravasación y el depósito de proteínas en el parénquima cerebral, la cual conduce a daño celular, reducción de la función neuronal o sináptica, apoptosis e incremento en la acumulación de la proteína beta amiloide y a largo plazo deterioro cognitivo. ¹³

Aunque en esta investigación la diabetes mellitus por sí sola no tuvo una significación estadística que demostrara la asociación de esta en la ocurrencia de Alzheimer, sí podemos pensar que la combinación de esta con otros factores de riesgo se asocia a

la demencia, ya que los pacientes diabéticos eran hipertensos con dislipemias importantes. En otras publicaciones la diabetes mellitus guarda relación con la enfermedad de Alzheimer, como lo encontrado por Edland y colaboradores ¹⁴ en la Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, quienes examinaron la relación entre diabetes y enfermedad de Alzheimer y concluyeron que la historia previa de diabetes incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. La diabetes aumentaba el riesgo de demencia de Alzheimer 1,5 veces, y de demencia vascular 2,6 veces.

La diabetes y el estado de tolerancia alterado para la glucosa conducen a la formación de productos avanzados de la glucolización (del inglés *AGEs*), placas amiloides y ovillos neurofibrilares que contienen receptores para *AGEs* y finalmente, a la disrupción de la transmisión sináptica.¹⁵

La mejor explicación para los hallazgos inconstantes en la asociación entre el colesterol y la demencia, es precisamente la edad en la cual se determinan los niveles de colesterol. La hiperlipidemia conduce a la aterosclerosis, la cual incrementa el riesgo de enfermedad vascular y provoca un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer.¹⁶

La obesidad, la hipertensión en la edad media de la vida y la diabetes, potencialmente contribuyen a una proporción significativa de los casos de demencia y enfermedad de Alzheimer, debido al daño vascular o la producción de sustancias que son importantes en el metabolismo (adipocinas) y la inflamación (citocinas) por el tejido adiposo o por la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia.¹⁷

La obesidad aunque no tuvo una significación estadística en esta población coinciden con otros autores.¹⁸ La poca actividad física de nuestra población está relacionada con la demencia, existen estudios que pueden validar los beneficios de la práctica sistemática de ejercicios físicos para el tejido nervioso como los de Vogel y colaboradores ¹⁹ consideran que la actividad física y las actividades de ocio parecen proporcionar protección contra el Alzheimer además explican las conexiones entre la actividad física y la biología del cerebro.

Los estudios realizados en animales basados en resultados de neuroimágenes con resonancia magnética nuclear, sugieren que el ejercicio físico puede promover la angiogénesis, la neurogénesis, la plasticidad de las sinapsis, la supervivencia de las

neuronas y el aumento de la expresión de genes. La actividad física más intensa ha sido asociada con la reducción de la inflamación.²⁰

Los fenómenos de ansiedad se pueden presentar hasta en 40 - 50 % de los pacientes con Alzheimer. Existen pocos trabajos que estudian la relación entre los trastornos por ansiedad y la demencia, aunque sí se conoce que en los estadios iniciales del Alzheimer los síntomas ansiosos son más frecuentes que en la población geriátrica no demente. Ocasionalmente las alteraciones de la conducta y el deterioro cognitivo son muy marcados y se pasan por alto los síntomas ansiosos.²¹

En cuanto a la depresión, existen discrepancias acerca de su prevalencia, oscilando entre 25 y 85 %. Algunos incluso la asocian directamente con el aumento en la mortalidad. Sin embargo, hasta hace relativamente pocos años se dudaba realmente que el paciente demente pudiera deprimirse, pero hoy se demuestra la correspondencia de la depresión y la ansiedad con la demencia.²²

Otro factor de riesgo asociado a la demencia de Alzheimer encontrado en nuestra población estudiada fue el antecedente de haber sufrido algún traumatismo craneoencefálico de importancia, de gran significación estadística en nuestro trabajo y que coincide con los trabajos de Roberts GW y otros²³ que han confirmado que la lesión craneal se asocia a la enfermedad de Alzheimer, pues el traumatismo craneal puede acelerar la producción de beta-amiloide. La proteína precursora de beta-amiloide contiene elementos que podrían activarse por lesiones como traumatismo o hipoxia.

Los datos sobre la tasa de conversión de deterioro cognitivo leve a demencia varían ampliamente en la literatura, sin embargo, hay consenso sobre el hecho de que los pacientes con deterioro cognitivo leve tienen una incidencia de demencia mayor que la población general. Ésta es de alrededor de un 15 % anual.²⁴

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo que se asociaron más a la demencia de Alzheimer fueron el traumatismo craneoencefálico, el deterioro cognitivo leve, la depresión y la hipertensión arterial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014 [citado 15 Feb 2015]; 88(4):661-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418410>.
2. Storandt M, Head D, Fagan M, Holtzman D, Morris J. Toward a multifactorial model of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2012 [citado 25 Feb 2015]; 33(10):2262-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334456>.
3. Gauthier S, Wu L, Rosa Neto P, Jia J. Prevention strategies for Alzheimer's disease. *Trans Neurodegener* [Internet]. 2012 [citado 25 May 2015]; 1(13). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514088>.
4. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* [Internet] 2014 [citado 25 May 2015]; 88(4):640-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992261/>.
5. Cuba. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2013. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2014.
6. Frenk J, Frejka T, Bobadilla JL, Stern C, Lozano R, Sepúlveda J, et al. La transición epidemiológica en América Latina. *Bol Of Sanit Panam*. 1991; 111(6):485-96.
7. Rodríguez Blanco L, Sotolongo Arró O, Luberta Noy G, Calvo Rodríguez M. Violencia sobre personas de la tercera edad con demencia Policlínico Cristóbal Labra Lisa. 2010. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2012 [citado 25 May 2015]; 11(5). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rhab/vol_11_5_12/rhcm18512.htm.
8. Callahan CM, Hall KS, Hui SL, Musick BS, Unverzagt FW, Hendrie HC. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch Neurol*. 1996; 53(2): 134-40.

-
9. Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Rähä I, Rinne JO, Silventoinen K. Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 [citado 25 Sep 2014]; 90(3):640-6. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/90/3/640.long>.
10. Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificable en las etapas media de la vida. *Rev Neurol*. 2010; 51(5): 259- 62.
11. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* [Internet]. 2010 [citado 25 Sep 2015]; 37(5):505-12. Disponible en: <http://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afn095>.
12. Llibre Rodríguez JJ, Valhuerdi Cepero A, Calvo Rodríguez M, García Klibanski RM, Guerra Hernández M, López Medina AM, et al. Prevalencia, incidencia y factores de riesgo de síndrome demencial en adultos mayores de la Habana y Matanzas [Internet]. Premio Anual de Salud 2011. [citado 25 Sep 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/boletincnscs/files/2012/03/respubjuanllibre.pdf>.
13. Nishtala A, Preis SR, Beiser A, Devine S, Hanke L, Seshadri S, et al. Midlife cardiovascular risk impacts executive function: Framing-ham Offspring Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2014 [citado 25 Sep 2015]; 28: 16-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945114/>.
14. Edland SD, Rocca WA, Cha R, Petersen RC, Kokmen E. Diabetes and risk of Alzheimer's disease: Evidence from the Rochester Epidemiology Project. *Neurology* [Internet]. 2012 [citado 25 Sep 2015]; 58(7):A80. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/291649843_Diabetes_and_risk_of_Alzheimer's_disease_Evidence_from_the_Rochester_Epidemiology_Project.
15. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab*. 2010; 32(5):403-14.
16. Ricciarelli R, Canepa E, Marengo B, Marinari UM, Poli G, Pronzato MA, et al. Cholesterol and Alzheimer's disease: a still poorly understood correlation. *IUBMB Life*

[Internet]. 2012 [citado 25 Sep 2015]; 64: 931-5. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.1091/pdf>.

17. Marcel Ranzola R, Junco Cuesta J, González González O. Marcadores biológicos. Apuntes recientes en relación con la enfermedad de Alzheimer. Artículo de revisión.

Medicentro [Internet]. 2010 [citado 25 Sep 2015]; 14(2). Disponible en:

<http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/109/138>.

18. Lee Y, Back JH, Kim J, Kim SH. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. Int Psychogeriatr [Internet]. 2010 [citado el 25 Mar 2015]; 22(2):174-87. Disponible en:

<https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/div-clasitlesystematic-review-of-health-behavioral-risks-and-cognitive-health-in-older-adultsdiv/393E9881F2524C328CE76F58203CFA4A>.

19. Vogel T, Benetos A, Verreault R, Kaltenbach G, Kiesmann M, Berthel M. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer: vers une prévention? Presse Med. 2011; 35(9):1309-16.

20. Pizzie R, Hindman H, Roe CM, Head D, Grant E, Morris JC, et al. Physical activity and cognitive trajectories in cognitively normal adults: the adult children study.

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014; 28(1): 50-7.

21. Alves J, Magalhães R, Thomas RE, Gonçalves OF, Petrosyan A, Sampaio A. Is there evidence for cognitive intervention in Alzheimer disease? a systematic review of efficacy, feasibility, and cost-effectiveness. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013; 27(3): 195-203.

22. Reyes Figueroa JC, Rosich Estrago M, Bordas-Buera E, Gaviria Gómez AM, Vilella Cuadrada E, Labad Alquezar A. Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. Rev Neurol. 2010; 50 (11): 653-60.

23. Roberts GW, Allsop D, Bruton C. The occult aftermath of boxing. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 53(5):373-8.

24. Samper Noa JA, Llibre Rodríguez JJ, Sánchez Catases C, Sosa Pérez S. El deterioro cognitivo leve. Un paso antes de la enfermedad de Alzheimer. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2011 [citado el 25 Mar 2015]; 10(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2011000100006.

Recibido: 14 de julio de 2016.

Aprobado: 4 de octubre de 2016.

Ramón Calzado Salomón. Filial de Ciencias Médicas "Dr. Efraín Benítez Popa".
Bayamo. Granma, Cuba. Email: ramonc@fcmg.grm.sld.cu