

Enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo ambientales

Alzheimer's disease and environmental risk factors

Faustina Mercedes Armenteros Borrell

Universidad de Ciencias Médica de La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Alzheimer es una afección neurodegenerativa caracterizada por deterioro cognitivo, conductual y del funcionamiento global, de inicio insidioso y curso progresivo. Se han presentado hipótesis que demostraron que entre un 10 y 20 % de los casos de enfermedad de Alzheimer es de origen genético y el 80 % restante está relacionado con factores ambientales.

Objetivo: sistematizar los factores de riesgo clínicos sociales y ambientales asociados a la enfermedad de Alzheimer y su posible mecanismo fisiopatogénico.

Métodos: revisión sistemática a partir de la base de datos CUMED, EBSCO, Cochrane. Se revisaron estudios publicados en inglés y español entre 2010 y 2015, incluidas investigaciones de diversos diseños, metanálisis longitudinales, prospectivos, ensayos clínicos aleatorios, trabajos originales y artículos de revisión. Se utilizaron los motores de búsqueda enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Conclusiones: factores de riesgo clínico socio ambientales, como baja reserva cognitiva, hábito de fumar, alcoholismo, depresión, obesidad y diabetes mellitus, contribuyen a la aparición de enfermedad de Alzheimer, y podrían actuar desde etapas tempranas de la vida e interactuar con otros factores genéticos. Es necesario realizar estudios multicéntricos que aborden los criterios de medicina basada en la evidencia para aportar las pruebas que corroboren la relación de los factores de riesgo ambientales con enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: demencia; Alzheimer; factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer disease is a neurodegenerative disease characterized for cognitive and conductual impairment with progressive beginning and course. There are many hypothesis about the disease that show from 20 percent of the persons with Alzheimer disease have a genetic injury and the difference of 80 percent of them are related with ambiental factors.

Objective: This review pretends show the ambiental risk factors associated to Alzheimer disease and the physioloal and etioloical mechanisms that cause it ethioloical.

Methods: Actualized systematic approach it is based in data base CUMED and EBSCO. There are fifty cites an ten pertinents cites. Also an study and analysis selection was realized in both languages (English and Spanish). It was included research with different designs: prospective longitudinal metanalysis, aleatory clinical assays, and original investigations and revision articles for very importants authors.

Conclusions: There re diverse ambiental risk factors that contribute to Alzheimer disease. It is possible these ambientl risk factors coul begin in early etapes of the patients life and combine with other genetic factors.

Keywords: Alzheimer; dementia; risk factors.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por cambios neuropatológicos degenerativos progresivos, con un deterioro global asociado al funcionamiento cognitivo. La secuencia patológica comienza en las estructuras del lóbulo temporal medio y luego regresa a frontales, temporal y parietal, con preservación relativa de las regiones motoras, corticales, sensoriales y regiones subcorticales.¹

Se han presentado diferentes hipótesis que demostraron que entre un 10 y 20 % de los casos de Alzheimer es de origen genético y que el 80 % restante está relacionado con factores ambientales.² Se especificó que los que más contribuyen al riesgo de la enfermedad de Alzheimer serían: baja reserva cognitiva, hábito de fumar, depresión, obesidad, consumo de alcohol, hipertensión y diabetes mellitus, contribuyendo cada factor al riesgo de EA entre un 2 y 20 %.²

Según datos recientes, más del 10 % de la población mayor de 65 años y el 50 % de la población mayor de 85 años sufre esta enfermedad. Se espera que hacia el 2040 haya 80 millones de nuevos casos.¹ El escenario demográfico cubano está caracterizado por un creciente envejecimiento poblacional, que asciende a un 18,3 %, censo 2012, con una proyección de incremento de 273 mil en 2030 y 441 mil en el 2050.² El grupo de investigaciones en demencia 10/66 analizó los resultados procedentes de siete países en vías de desarrollo y concluyó que la demencia es la mayor causante de discapacidad en los adultos mayores.²

Esta investigación tiene como objetivo sistematizar los factores de riesgo clínicos sociales y ambientales que se han asociado a la enfermedad de Alzheimer.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática a partir de la base de datos CUMED, EBSCO y Cochrane. Se realizó búsqueda en revistas especializadas de estudios publicados en inglés y español entre 2010 y 2015, se utilizaron los motores de búsqueda enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer. Fueron incluidas investigaciones de diversos diseños, metanálisis longitudinales, prospectivos y ensayos clínicos aleatorios, trabajos originales y artículos de revisión. De 50 artículos datados se seleccionaron por títulos o resumen 41 con menciones sugerentes de enfermedad de Alzheimer.

DESARROLLO

Aun son desconocidos los verdaderos orígenes de demencias como la tipo Alzheimer, que incrementa su incidencia en la población mundial, ocupando la tercera causa en cuanto a costos económicos y sociales.

Las demencias constituyen la primera causa de incapacidad en el adulto mayor, hay coincidencia entre los expertos que el mayor costo de esta enfermedad es humano. Mantener activa la memoria de estos pacientes, ayuda a prolongar su autosuficiencia.²

El grupo de Investigaciones en Demencias 10/66 analizó los resultados procedentes de siete países en vías de desarrollo y concluyó que la demencia es la mayor causante e discapacidad sensorial, visual y auditiva en los adultos mayores.

En 2008 se publicó un artículo en el que se comparó el diagnóstico 10/66 contra el Manual de Diagnóstico y Estadística de los trastornos mentales (DSM-IV), para ello se utilizaron los datos de 15 000 entrevistas realizadas en un estudio puerta a puerta y se demostró que los criterios del DSM-IV infraestimaron la proporción real de personas con demencia comparados con los criterios 10/66.²

En estudios longitudinales y de cohortes, *Greicius y Wux*^{3,4} hallaron mayor riesgo de EA en sujetos con reserva cognitiva baja.

No está totalmente demostrado, pero es criterio de científicos, que el ejercicio intelectual puede ser un factor protector para la EA, pues el entrenamiento neuronal produce un mayor número de sinapsis.

Resulta esencial evaluar el rendimiento cognitivo, una mayor cantidad de estudios experimentales que incluyan muestras más numerosas y plazos de seguimiento más prolongados.

Fumar se asocia a mayor riesgo de EA con un odds ratio (OR) 1,59 en fumadores activos. En el DSM-IV se considera el tabaquismo como una enfermedad adictiva crónica.^{1,5}

La depresión, aunque es tomada en cuenta por determinados especialistas, aun se considera un elemento muy controvertido a la hora de definir el riesgo de padecer

la EA. En varios estudios autópsidos se observó que la presencia de depresión no modificaba el grado de patología ni la relación de la patología con la EA.⁶

En un estudio longitudinal en mujeres, un mayor índice de masa corporal se asoció a un menor volumen hipocampal.⁷ Un metanálisis de estudios prospectivos demostró que tanto el sobrepeso, la obesidad como el bajo peso en la edad media, se asocia a un mayor riesgo de enfermedad,⁸ no se encontraron otros estudios que permitieran contrastar diferencias o coincidencias.

En un metanálisis de 23 estudios longitudinales, el consumo moderado de alcohol (1-6 bebidas por semana) se asocia a menor riesgo de EA, con un riesgo relativo (RR) de 0,57, y a un mayor consumo (más de 14 bebidas por semana), mayor riesgo de Alzheimer, con OR 1,22.

*Posinetti*¹⁰ demuestra en su estudio que el revestrol, prolifenol que se encuentra en las uvas, modula diversos sistemas que protegen y propician funciones neuroprotectoras y que su principal objetivo es el sistema nervioso central, ya que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Su biodisponibilidad es baja ya que se metaboliza con rapidez.

Estudios revisados muestran de forma consistente que la hipertensión arterial (HTA) en la edad media de la vida (40-64 años), se asocia a mayor riesgo de EA, pero no en la edad avanzada, en que la hipotensión es la que se asocia a mayor riesgo de EA.^{11,12} Estos resultados se han confirmado con estudios prospectivos.

En una revisión *McGuines*¹³ de 4 ensayos clínicos aleatorios no se observaron diferencias en la incidencia de demencia en pacientes en tratamientos con hipotensores.

Los mecanismos patogénicos a través de los cuales la diabetes mellitus tipo 2 provoca deterioro cognitivo no están claramente establecidos. Los escenarios propuestos entre la diabetes y la demencia son numerosos: lesiones vasculares, inflamación, estrés oxidativo, elevación de los productos finales de la glicolisis, resistencia a la insulina y anormal señalización de sus receptores, degradación de la insulina y su relación con los depósitos de proteína β amiloide.¹⁴⁻¹⁸

Otra hipótesis acerca de diabetes y declinación cognitiva refiere modificaciones metabólicas en sujetos que desarrollan EA.¹⁹ Las anomalías están relacionadas con los receptores neuronales de insulina y su inadecuada señalización. Este escenario neuronal conduce a incrementar el estrés oxidativo y a la alteración de la proteína Tau, lo que incrementa los ovillos neurofibrilares.²⁰ La enfermedad microvascular es frecuente en la diabetes contribuyendo al deterioro cognitivo y evidenciando las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer.^{13-15,21,22}

*Miyakawa*¹⁴ y *Rolo*²³ han identificado la diabetes mellitus tipo 2 como un factor de riesgo para la neurodegeneración y la muerte neuronal que provoca cambios estructurales y funcionales en el cerebro, complicaciones cognitivas y demencia en sus estadios más avanzados.

Hasta el momento, no hay intervenciones terapéuticas establecidas que hayan sido eficaces para detener la progresión o revertir el deterioro cognitivo neuronal causado por la EA.^{20,24}

Estudios epidemiológicos sugieren que la dieta puede ser un factor modificable de padecer EA, una dieta abundante en antioxidantes, Vit B, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados monoinsaturados es beneficiosa contra EA.^{10,25}

En la tabla 1 se resume la descripción de los principales resultados de los estudios revisados, organizados por factores de riesgo.

Tabla 1. Estudios revisados sobre Factores de riesgo de Enfermedad de Alzheimer

Factores de riesgo	Descripción del estudio		Principales resultados	
Reserva cognitiva	22 estudios longitudinales		EA>OR 0,54	
	Reserva cognitiva alta	Escolarización Logros ocupacionales Cociente intelectual alto mentalmente estimulados		
	Reserva cognitiva baja		EA OR 1,85	
	13 estudios CC baja escolaridad		EA RR 2,4	
	6 estudios CC baja escolaridad		EA RR 1,59	
	22 estudios prospectivos de 29,000 participantes, con una media de seguimiento de 7,1 años		Demencia OR 0,54 1 C 95 % 0,61-0,59	
Hábito de fumar	Metanálisis de 4 estudios con 20 a 25 años de seguimiento en aprox. 17 000 personas		EA RR 1,45	
	23 MA de estudios prospectivos		EA OR 1,59	
Obesidad	Metanálisis de 15 estudios prospectivos			
	Edad Media	Sobre peso Obesidad Bajo peso	RR 1,35 RR 2,04 RR 1,96	Riesgo de EA
	Metanálisis de 6 estudios prospectivos		RR 1,59	1C 95 % 1,02-2,48
	Metanálisis de 10 estudios con más de 2 años de seguimiento participantes de 40 años de edad		Demencia RR 1,42 IC 95 % 0,93-2,16 EA RR 1,80 1,00-3,29	
Consumo de alcohol	Metanálisis de 23 estudios longitudinales			
	Consumo moderado 1-6 bebidas por semana		> RR 0,57 EA	

	Consumo más de 14 bebidas por semana	< OR 1,22
	15 estudios longitudinales con 2 a 8 años de seguimiento y 14000 participantes	Demencia RR 0,74 IC 95 % 6,61-0,91 EA 0,72 0,61-0,85
Hipertensión arterial	Metanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorios Edad Media	Se asocia a mayor riesgo de EA
	Estudios con más de 15 años de seguimiento con cerca de 16000 participantes	4 de 5 estudios Longitudinales sugieren que es un factor de riesgo de demencia incidente RR 1,24-,8 Asociaciones significativas en cifras mayores de 160-95 mmHg
Diabetes Mellitus tipo 2	Metanálisis de 8 estudios prospectivos	RR 1,47 incrementa en 2 veces
	Estudio prospectivo y longitudinal de Sanz	> deterioro cognitivo en EA
	Estudio WHICAP mujeres con niveles altos de insulina	< riesgo de EA
	15 estudios de cohorte prospectivos	Demencia RR 1,47 1C 95 % 1,25-1,75 EA 1,39 1,16-1,66

Baja reserva cognitiva

Una buena reserva cognitiva permite funcionar a niveles normales a pesar de cambios neurodegenerativos. En una Revisión Sistemática (RS) que incluyó 22 estudios longitudinales, el riesgo de demencia fue menor en sujetos con nivel de escolarización, logros ocupacionales, cociente intelectual alto y actividades de ocio mentalmente estimulantes OR 0,54; y fue mayor en sujetos de reserva cognitiva baja, OR 1,85.²⁶ Otra RS también halló mayor riesgo de EA en individuos con baja escolaridad en 13 estudios de Cohortes con Riesgo relativo (RR) de 2,4 y 1,59.²⁷ Por otra parte *Verdelho*²⁸ propone intervenciones cognitivas en mayores sanos que mejoran algunas medidas de función cognitiva a corto plazo según una RS Cochrane.

El modelo activo de reserva es el que se conoce con más frecuencia como reserva cognitiva y se relaciona en mayor medida con el procesamiento neuronal y la organización sináptica con diferencias neuroanatómicas.

Una baja reserva cognitiva se ha relacionado con una presentación más temprana de las alteraciones neuropatológicas propias de la enfermedad. Por tanto los factores ambientales que mejoran la reserva cognitiva, determinan un retardo en el comienzo de los síntomas entre dos personas con simular afección cerebral, el que posee mayor reserva cognitiva puede ser capaz de una mayor compensación y con ello demorar el comienzo de los síntomas y la discapacidad.^{28,29}

Identificar a los individuos con mayor riesgo de desarrollar EA, es actualmente un tópico de gran interés teórico y práctico, que de cada diez personas que superan los 55 años al menos uno padecerá una demencia o EA con el decursar de su vida. Se cita una evolución hacia esta última, de 70 % a los cinco años del diagnóstico del deterioro cognitivo, con una prevalencia por año de un 10 a 15 %.³⁰

Hábito de fumar

El tabaquismo es la causa de tres millones de muertes al año, con una tendencia creciente; se estima que si los hábitos de consumo no varían, en el año 2020 la mortalidad atribuible al tabaco superará los ocho millones de muertes anuales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad, existen mil cien millones de fumadores en el mundo, lo que supone un tercio de la población mundial mayor de 15 años.³¹

El tabaco acelera la atrofia cerebral, reduce la perfusión, aumenta el estrés oxidativo y ocasiona infartos silenciosos e inflamación. En autopsias de fumadores se ha observado menos placas seniles pero más cambios neurofibrilares. Fumar se asocia a mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, con un OR 1,59 en fumadores activos, en 23 estudios prospectivos.^{1,20}

En otros estudios longitudinales de incidencia el fumar incrementa el riesgo de demencia y EA. En fumadores fue de 1,45.^{14,17}

El mecanismo más probable incluye la producción de radicales libres, que provocan estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria del sistema inmune responsable de la activación de fagocitos y ulterior daño oxidativo.^{23,26}

El tabaquismo se considera una enfermedad adictiva crónica producida por el consumo sistemático y abusivo del tabaco, catalogada como tal por el manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales DSM-IV.^{1,5}

El profesor Fernández Brito, explicó que una persona cada seis segundos muere en el mundo por fumar. Un cigarrillo tiene más de 7 000 sustancias químicas, entre estas la nicotina. En general, en cinco minutos se inhala 10 veces, por lo que se reciben entre uno y dos miligramos de nicotina por cigarro. Unos 200 inhalaciones y entre 100 y 200 mg de nicotina en 24 horas.

Depresión

El antecedente de depresión y el número de episodios depresivos, se asocian a mayor riesgo de EA, en estudios epidemiológicos realizados no se conoce porque mecanismos se ha sugerido, que la depresión podría ser un pródromo de la

enfermedad es poco probable pues la depresión puede estar presente muchos años antes del inicio de la EA,¹ en un estudio autopsico se observó que la presencia de depresión no modificaba el grado de patología con la EA.⁶

Se han presentado diferentes hipótesis que relacionan la enfermedad de Alzheimer con factores ambientales que contribuyen a su riesgo, algunos de ellos podrían actuar desde etapas tempranas de la vida o interactuar con otros factores genéticos. En los últimos años se está realizando un esfuerzo en la búsqueda de vías para prevenir y controlar los factores de riesgo cardiovasculares: HTA, obesidad, diabetes mellitus y enfermedades vasculares: hábito de fumar, edad media de la vida que predisponen a la EA.

Consumo de alcohol

El alcohol es un psicotrópico que altera el ánimo, juicio, capacidad de concentración y nivel de conciencia. Un número importante de bebedores inveterados tiene más de 60 años de edad.

El alcohol puede contribuir al estrés oxidativo y su exceso causa daño cognitivo temporal o permanente y se asocia a atrofia cerebral. La asociación es evidente en el caso de la EA.

Estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo moderado de alcohol reduce el riesgo de padecer EA, pero el consumo alto está asociado a un aumento del riesgo.^{1,10,20}

Diferentes bebidas dan distintos resultados, por ejemplo, se plantea que el vino tinto tiene abundante revestrol y otros polifenoles que por ser potentes antioxidantes disminuyen la formación de la placa y protegen contra la neurotoxicidad inducida por βA .¹⁰

En 1849 Magnus Huss fue el primero en incluir esta toxicomanía dentro del campo de la medicina, acuñando el término de alcoholismo. En 1960, *Jellinek* incluyó el consumo anormal al alcohol dentro del modelo de enfermedad.²⁰

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo vascular y puede contribuir a los procesos degenerativos. En un estudio longitudinal en mujeres, un mayor índice de masa corporal se asoció a un menor volumen hipocámpal.¹⁷

En cuanto al riesgo EA, un metanálisis de 15 estudios prospectivos mostró que tanto el sobrepeso, riesgo relativo 1,35, y la obesidad, riesgo relativo 2,04, como el bajo peso, riesgo relativo 1,96, en la edad media, pero no en edad avanzada, se asocian a un mayor riesgo de enfermedad.²³

Otra hipótesis demostró que la asociación del peso corporal con el riesgo de EA depende de la edad, lo que sugiere una relación en forma de U entre la exposición y el deterioro cognitivo, por tanto sobrepeso y obesidad en la edad media de la vida, se asocia con demencia y EA.²⁰

Un metanálisis reciente que incluyó seis estudios, reportó un riesgo relativo de 1,59 con un intervalo de confianza del 95 % 1,02-2,48, según el autor, para la asociación entre obesidad y EA existe coincidencia entre ambos estudios.²⁵

Estudios epidemiológicos sobre obesidad sugieren que la dieta puede ser un factor modificable en los factores de riesgo de padecer EA, una dieta saludable como la mediterránea y la japonesa se asocian a un deterioro cognitivo más lento y a menos riesgo de EA. No hay evidencias suficientes para hacer recomendaciones dietéticas específicas.^{10,20,25,31}

Como la obesidad y el sobrepeso incrementan el riesgo de hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia, este pudiera ser el mecanismo por el cual la obesidad incrementa el riesgo de demencia en la edad tardía. El profesor Domínguez expresó que una hipótesis interesante es que el tejido adiposo se comporta como un órgano endocrino, metabólicamente activo, que secreta múltiples citoquímicos proinflamatorios, hormonas y factores de crecimiento, que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a afectar el tejido nervioso.³²

Hipertensión arterial

Numerosos estudios muestran de forma consistente que la HTA en la edad media de la vida, 40-64 se asocia a mayor riesgo de EA, pero no en la edad avanzada, en que la hipotensión es la que se asocia a mayor riesgo de EA.^{19,21,28}

La hipertensión arterial afecta la integridad de la barrera hematoencefálica permite la extravasación y el depósito de proteínas en el parénquima cerebral, lo cual conduce a daño celular, reducción de la función neuronal e incremento de la acumulación de la proteína β amiloide y, a largo plazo, deterioro cognitivo.

En una revisión Cochrane y metanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorios no se observaron diferencias en la incidencia de demencia en pacientes en tratamientos con hipotensores.¹⁹

Existen evidencias de que la HTA en la edad media se asocia a mayor riesgo de EA, pero no se ha podido confirmar que el tratamiento de la HTA reduzca la incidencia de EA.²⁸

No se encontraron investigaciones que reafirmen lo planteado por Domínguez³² de que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 son los principales factores de riesgo para el desarrollo de isquemia crónica en la sustancia blanca.

Diabetes Mellitus, deterioro cognitivo y EA

En la actualidad, las relaciones entre la enfermedad de Alzheimer y diabetes no están completamente esclarecidas, aquí se presentan las hipótesis que aparecen de mayor relevancia.

Los pacientes de diabetes mellitus tipo 2 presentan mayores riesgos de complicaciones cerebrales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, deterioro cognitivo y demencias.^{1,24,32-36}

Los mecanismos patogénicos a través de los cuales la diabetes mellitus tipo 2 provoca deterioro cognitivo no están claramente establecidas. Los escenarios propuestos entre la diabetes y la demencia son numerosos: lesiones vasculares, inflamación, estrés oxidativo, elevación de los productos finales de la glicolisis, resistencia a la insulina y anormal señalización de sus receptores, degradación de la insulina y su relación con los depósitos de proteína β amiloide.^{10,14,15,17,18}

A través del desarrollo de investigaciones experimentales en las últimas 2 décadas, han sido postuladas diversas hipótesis. Una de las más llamativas relaciona los daños microvasculares de la polineuritis diabética con los cambios que se producen en el sistema nervioso central en la EA.⁶

En tres de ocho estudios prospectivos realizados se halló mayor riesgo de EA en diabetes mellitus tipo 2 y en cinco no hubo asociación.¹⁷ En pacientes con DM tipo 2 portadores de Hp EA el riesgo de EA fue mayor.¹⁸ En el estudio WHICAP en mujeres con niveles altos de insulina se asocian a mayor riesgo de EA.³³

*Domínguez*³⁷ plantea que hay una pregunta abierta en la diabetes y es si existen vínculos entre la deficiente cognición y la conjunción de cambios microcirculatorios e hipoglucemia. Al compararse la diabetes tipo 2 existen mayores alteraciones en la corteza cerebral y de cambios circulatorios en la sustancia blanca profunda del cerebro.³⁴

Otra hipótesis acerca de diabetes y declinación cognoscitiva refiere modificaciones metabólicas en sujetos que desarrollan EA. Las anomalías están relacionadas con los receptores neuronales de insulina y su inadecuada señalización. Este escenario neuronal conduce a incrementar el estrés oxidativo y a la alteración de la proteína Tau, lo que incrementa los ovillos neurofibrilares.²⁷ La enfermedad microvascular es frecuente en la diabetes, contribuyendo al deterioro cognitivo y evidenciando las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer.¹³

Varias líneas de investigación sugieren que la diabetes y la demencia están íntimamente relacionadas, estudios epidemiológicos, transversales y longitudinales han relacionado la diabetes tipo 2 y la prediabetes con el deterioro cognitivo.^{15,20}

En relación al estudio prospectivo y longitudinal de *Sanz*,³⁵ que comenzó con 600 pacientes con probable EA (menos de la mitad fueron incluidos en el estudio por diferentes causas) donde significó las dificultades habituales en el seguimiento de la evolución en personas de edad avanzada. Esta investigación obtuvo como resultado que la diabetes está asociada con una menor tasa de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Existen diferencias con las investigaciones realizadas por *Verdelho*,²⁸ *Brands*,¹⁹ *Miyakawa*¹⁴ y *Cukierman*.³⁶

Durante la última década, en varias publicaciones se ha informado de la probable existencia de un efecto protector de la diabetes, ciertamente paradójico, cuando la enfermedad de Alzheimer es concomitante. Exponen que dicho efecto se manifiesta a través de la mejora en el estrés oxidativo y en otros marcadores periféricos de la demencia que tienen un significado menor cuando confluyen ambas entidades.^{26,37}

*Cukierman*³⁶ y *Miyakawa*¹⁴ han identificado a la diabetes tipo 2 como un factor de riesgo para la neurodegeneración y la muerte neuronal que provoca cambios estructurales y funcionales en el cerebro, que da lugar a una complicación más de esta enfermedad como es el deterioro cognitivo y en sus estadios más avanzados las formas de demencia como es la enfermedad de Alzheimer.

En su hipótesis *Rolo y Palmeira*²³ plantean que los productos finales de la glucólisis no enzimática (PFG) contribuyen a la progresión patológica, acelerando el depósito de proteína β amiloide en varias áreas cerebrales²⁵ (*Salfrizzo V y Panza* en 1984 aislaron el beta amiloide del cerebro en pacientes con EA). Estos hechos indicarían que el punto común entre la diabetes y la enfermedad de Alzheimer serían los PTG que presentan afinidad por los ligandos PFG propios de la diabetes y la proteína β amiloide característica del Alzheimer.²⁰

Como elemento final de la revisión de la diabetes mellitus y su relación con EA, se encontró que en estudios observacionales realizados por el profesor *Llibre*³⁸ se evidenció que la diabetes mellitus tipo 2 incrementa en dos veces el riesgo de EA. Un metaanálisis que incluyó ocho estudios prospectivos, reportó un riesgo relativo de 1,47.³⁹

Se plantea que la diabetes y el estado de tolerancia alterado para la glucosa conducen a la formación de productos avanzados de la glucolización, placas amiloides y ovillos neurofibrilares que contienen receptores para AGEs y finalmente a la disrupción de la transmisión sináptica.

CONCLUSIONES

Factores de riesgo clínicos, sociales y ambientales, como baja reserva cognitiva, hábito de fumar, alcoholismo, depresión, obesidad y diabetes mellitus, contribuyen a la aparición de enfermedad de Alzheimer, podrían actuar desde etapas tempranas de la vida e interactuar con otros factores genéticos. Es necesario realizar estudios multicéntricos que aborden los criterios de medicina basada en la evidencia para aportar las pruebas que corroboren la relación de los factores de riesgo ambientales con enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Compdeclacreu J. Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. Servicios de Neurología. Hospital Universitario de Bellvilge, España: Elsevier; 2011.
2. Llibre Rodríguez JJ. Demencias y enfermedad de Alzheimer en la población cubana. La Habana, Cuba: Editorial Científico Técnica; 2008.
3. Greicius MD. Menon-Default-mode activity during a passive sensory task: imcoupled from de activation but impacting activation. J cogn neurosci. 2004;169:1484-92.
4. Wux Li R, Fleish AS, Reiman EM, Gilan N, Zang Y, Bretpitt C, et al. Altered default mode network connectivity en Alzheimer´s disease-a resting functional MRI an Bayesian network study. Hum. Brain Mapp. 2011;3211:1868-81.
5. Peter R, Poulter R, Warner J, Beckell N, Burch L, Bretpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. BMC geriatric. 2008;8:36.
6. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Bennet, DA. Depressive Symptoms clinical AD, Chronic distress age related neuro-pathology and late life dementia. Pychosom med. 2007;69:47-53.
7. Ho AJ, Rojo CA, Becker JJ, López OL, Kuller LH Hua X, et al. Obesity is linked with lowed brain volume in 700 AD and MCI patients. Neurobiol Aging. 2010;31:1326-39.

8. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta analysis. *Am J Geriatric Psychiatry*. 2008;16:343-54.
9. Brust JC. Ethanol an cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:1540-57.
10. Posinetti GM. Novel role of red wine derived polyphenols in the prevention of Alzheimer disease dementia and brain pathology: experimental approvaches and clinical implication. *Planta Med*. 2012;785:1614-19.
11. Chouliaros L, Sierksma. AS, Kenis G, Prickaerts J, Lemmeus MA, Brasn Jevie I, et al. Gene- envirmen interaction research and transgenic mouse models of Alzheimer´s disease. *Int J Alzheimer´s Dis*. 2010;201:859-01.
12. Barnes DE, Xaffe K. The proyected, effect of risk factor reduction on Alzheimer´s disease prevalence. *Lancet neurol*. 2011;10:819-28.
13. McGuines B, Tood S, Passmore P, Bullok R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease of prevention of cognitive empairment and dementia. *Cochrane Data base Syst Rev*. 2009;4:CD 004054.
14. Miyakawa T. Vascular pathology in Alzheimer´s disease. *Psychogeriatric*. 2010;10:39-44.
15. Luchsinger JA. Deabetes, related conitions, and dementia. *J neurol Sci*. 2010;299:35-8.
16. Kapogrannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolisan and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer´s disease. *Lancet Neurolg*. 2011;10:187-98.
17. Fernández - Gamba A, Seal MC, Morelli L, Castaño EM. Insulin degrading enzyme: Structure - functions relations hip and ist possible roles in health and disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15:3644-5.
18. Dukstein DL, Wolh J, Brautigam H, Stocktons D Jr, Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factor and vascular dysfunction in Alzheimer´s disease. *Mt Sinai J Med*. 2010;77:82-102.
19. Brands AM, Bissels GJ, Kappelle LJ, de Han EH, de Valk HW, Algra A, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with typed 1 and type 2 diabetes mellitus: A comparative study. *Dement Geriart Cogn Desord*. 2007;23:343.
20. Salfrizzo V, Panza E, Frisordi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, et al. Diet and Alzheimer´s disease rick factor or prevention; the current evidence. *Expert Rev neurother*. 2011;11:677-708.
21. Reijemer, von den Berg E, Ruiz C, Joap Kapelle L, Bresel GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes metab. Res Rev*. 2010;27:195-202.

22. Thiehuis AM, Vincken KL, van den Berg E, Hendrikse JM an Shot SM, Moli WP, et al. Cerebral perfusion in relation to cognitive function an type 2 diabetes. *Diabilologia*. 2008;51:1321-6.
23. Rolo A, Palmeira C. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress toxical. *Appi Pharmacal*. 2006;212:167-78.
24. Corbett A, William G, Ballard C. Drug repositioning: an opportunity to develop novel treatment for Alzheimer´s disease. *Pharmaceuticals Basel*. 2013;23(4):6-10.
25. Lim HJ, Shim SB, Jee SW. Greentla catechin leads to global improvement aniong Alzheimer´s disease related phenotypes in NSE APPC 105. *Nutri Biochen*. 2013;247:1302-13.
26. Serra JA, Marschoff ER, Domínguez R, Guareschi EM, Famulari AL, Pagano MA, et al. Oxidate stress in Alzheimer´s and vascular dementias: masking of the antioxidante profiles by a concomitant typeII diabetes Mellitus condition. *Neurol Sci*. 2004;218:17-4.
27. Minge- Argiles JA, Sánchez Paya J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega- Pérez A, Montoya-Gutiérrez A, Leyva Santana C. Biomarcadores en el LCR de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol*. 2010;50:193-200.
28. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos Co, Erkinjuntti T, et al. White matter charges and diabetes predict cognitive decline in the elderly. *The Ladis study neurology rev*. 2010;75:160-7.
29. Nelson PT, Alafuzoff R, Bigio EH, Bouros C, Bruak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer´s disease neuropathologic changes with cognitive status: review of the literature. *J neuropathol Exp neurol*. 2012;71:362-81.
30. Montine TJ, Philips OH, Broch TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute in Againg Alzheimer´s Association guidilines ak for the neuropathologic assessment of Alzheimer´s disease. *Alzheimer-Dement*. 2012;8:1-13.
31. Guy Nieves JW, Stem Y, Luchsinger JA, Scarner SN. Food combustion and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch neurol*. 2010;67:699-706.
32. Domínguez RO, Marshoff ER, González SE, Reppeti MG, Serra JA. Typer 2 Diabetes and or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer´s disease patients. *Diabetes Res Clin Proct*. 2012;98:67-8.
33. Simón AM, Frechilla D, del Rio J. Respectivas sobre la hipótesis e la cascada amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Rev neurol*. 2010;50:667-75.
34. Lu FP, Lin Kuo HK. Diabetes and risk of multi-system aging phenotypes: a sistematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2009;4:4144.
35. Sanz C, Andrieu S, Sinclair A, Hanaire H, Villas B. Real for study group. Diabetes in associated with a slower rate of cognitive decline en Alzheimer´s disease. *Neurology*. 2009;73:1359-66.

36. Cukierman-Yaffet, Gerstein HC, Williamson JD, Logar RM, Lobato M, Miller ME, et al. Relations hip between baseline glycemie control and cognitive function in individuale with type 2 and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in Diabetes ACCORD-MIND trial. Diabetes care. 2009;32:221-6.
37. Domínguez RD, Marshoff ER, Guareschi EM, Repetto MG, Familiari AL, Pagano MA, Serra JA. Insulin, glucose and glycated hemoglobin in Alzheimer´s and without superimposed type II Diabetes Mellitus condition 5. Neurol Transm. 2008;115:77-84.
38. Llibre Rodríguez JJ. Síndrome demencial y factores de riesgo en adultos mayores e 60 años residentes en La Habana. Revista de Neurología. 2014;32:22-6.
39. Irie F, Fitzpatrik AL, López OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, et al. Enhanced risk for AD in persons with type 2 diabetes and APDE epsilon 4 the cardiovascular Health Study cognition. Study Arch neurology. 2008;65:89-93.

Recibido: 2015-12-02.

Aprobado: 2015-12-12.

Faustina Mercedes Armenteros Borrell. Universidad de Ciencias Médica de La Habana. Facultad Preparatoria. Dirección electrónica: faustinab@infomed.sld.cu