Prevención de la demencia: papel de la nutrición y los factores de riesgo vascular

Dementia prevention: The role of nutrition and vascular risk factors

María S. Manzano Palomo¹ y Carmen Terrón²

¹Sección de Neurología, Hospital Infanta Leonor; ²Unidad de Deterioro Cognitivo y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital Nuestra Señora del Rosario y Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid

Resumen

La demencia es una entidad potencialmente prevenible. Se estima que los factores de riesgo modificables pueden impactar hasta en un 40% del desarrollo de una demencia. Incidir en su concepto, los esfuerzos colaborativos internacionales para el desarrollo de estrategias adecuadas y no cesar en la investigación sobre intervenciones multimodales son los principales aspectos que abordar en el presente trabajo, que enfatiza el control de los factores de riesgo vascular y la nutrición entre los factores de riesgo modificables, así como su efecto positivo en la prevención del deterioro cognitivo ligero y la demencia, según estudios y ensayos clínicos.

Palabras clave: Prevención. Demencia. Alzheimer. Nutrición. Intervenciones multimodales.

Abstract

Dementia is a potentially preventable entity. It is estimated that modifiable risk factors can impact up to 40% of the development of dementia. Insisting about this concept, as well as international collaborative efforts for the development of adequate strategies and not ceasing research on multimodal interventions, are the main aspects to be addressed in this work, which emphasizes the control of vascular risk factors and nutrition among modifiable risk factors, as well as their positive effect on the prevention of mild cognitive impairment and dementia, according to studies and clinical trials.

Keywords: Prevention. Dementia. Alzheimer. Nutrition. Multimodal interventions.

Autor de correspondencia:
María Sagrario Manzano Palomo
E-mail: sagmanpal@gmail.com

Fecha de recepción: 01-11-2021
Fecha de aceptación: 15-11-2021
DOI: 10.24875/KRANION.M21000009

Disponible en internet: 24-12-2021
Kranion. 2021;16:98-105
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

Se estima que los casos de enfermedad de Alzheimer (EA) en todo el mundo ascienden a 46,8 millones, una cifra que se duplicará cada 20 años para llegar a 131,5 millones en 2050. Sin embargo, estudios recientes indican que desde hace aproximadamente 20 años y gracias a un aumento de la calidad de vida en pacientes con EA, se observará una disminución en la incidencia de demencia en países de ingresos altos, lo que refleja una mejor atención médica¹.

La cohorte del *Framingham Heart Study*² desde 1975 hasta su publicación en 2016 incluyó a 5.205 personas de 60 años o mayores. Siguiendo las cifras publicadas de prevalencia de demencia, la ratio ajustada por edad y sexo fue de:

- 3,6 por 100 personas durante la primera época (1970-1980).
- 2,8 por 100 personas durante la segunda época (1980-1990).
- 2,2 por 100 personas durante la tercera época (1990-2000).
- 2,0 por 100 personas durante la cuarta época (2000-2010).

La incidencia durante la primera época se redujo en la segunda época un 22%, en la tercera época un 38% y en la cuarta época un 44%. Todo ello gracias a un buen control de los factores de riesgo (FR) vascular. Al hilo de este dato, profundizamos en el papel la prevención en la demencia.

CONCEPTO DE PREVENCIÓN

The National Institute of Health define *precision medicine* como una aproximación emergente para tratar y prevenir una enfermedad, y tiene en cuenta la variabilidad individual en genes, ambiente y estilos de vida para cada persona³.

El APC (*Alzheimer's Prevention Clinic*)³ ideó una misión desde 2013: mitigar el riesgo de EA de inicio tardío, aplicando estrategias de manejo clínico individualizadas hacia la prevención primaria, secundaria y terciaria mientras se estudian comparativamente su efectividad.

Por tanto, las *individualized multidomain interventions* pueden mejorar la cognición y reducir los índices de riesgo EA/vascular en pacientes en riesgo para EA.

En un artículo de *Lancet* publicado en 2017⁴ se explicaron los mecanismos cerebrales relacionados con las estrategias preventivas en demencia. Por un lado, se produce un aumento de la reserva cognitiva, gracias a la estimulación cognitiva, nivel educativo y audición conservada. Por otro se han visto cambios a nivel cerebral, con niveles bajos de actividad inflamatoria y daño vascular neurotóxico, vascular y por estrés oxidativo, favorecido por los FR vascular, fumar y sobrepeso. Todos estos mecanismos se ven beneficiados por la práctica de ejercicio, dieta saludable y una adecuada red social, reduciendo por tanto también la depresión y ansiedad.

TABLA 1. Factores de riesgo en demencia

Edad temprana	Bajo nivel educativo	7%
Edad media	Hipoacusia	8%
	Traumatismo craneoencefálico	3%
	Hipertensión arterial	2%
	Alcohol (> 21 unidades/semana)	1%
	Obesidad	1%
Edad tardía	Tabaquismo	5%
	Depresión	4%
	Aislamiento social	4%
	Inactividad física	2%
	Polución ambiental	2%
	Diabetes	1%
Potencialmente modificable		40%
Riesgo desconocido		60%

Adaptada de Livingston, et al., 2020⁵.

En la tabla 1 vemos estos efectos, potencialmente reversibles, que pueden aparecer a lo largo de la vida de un paciente y los que son más relevantes dependiendo de la edad. El porcentaje de «peso específico» de cada uno en su impacto en el desarrollo de demencia lo podemos ver en la tabla 2⁵.

Respecto a los mecanismos implicados en la prevención, la comisión de *Lancet*⁵ divide, por un lado, los factores implicados en la reducción del daño patológico y por otro los que inciden en el mantenimiento de la reserva cognitiva, siendo algunos con una potencial dualidad de acción, nos referimos al ejercicio físico, la reducción de la depresión y del consumo de alcohol (Fig. 1).

Factores de riesgo vascular y prevención

Vamos a centrar la atención en los principales FR vascular y su papel en la prevención de la demencia.

La diabetes mellitus (glucemia elevada, resistencia a la insulina y síndrome metabólico): 2-5 más riesgo, relacionado con la amiloidogénesis

La diabetes *mellitus* (DM), además de la hipertensión arterial (HTA) y la hiperlipidemia (HL), supone la tercera diana principal de los ensayos clínicos de prevención en EA. Uno de los ensayos más destacados es el denominado *ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial with Memory in Diabetes)*⁶. En este trabajo se incluyeron pacientes con DM y hemoglobina

TABLA 2. Riesgo relativo para demencia y PAF (fracción atribuible de población) para los 12 factores de riesgo de la demencia. Los datos son riesgo relativo (IC 95%) o porcentaje. PAF ponderado general: 39,7%

	Riesgo relativo para demencia (IC 95%)	Prevalencia del factor de riesgo	Comunalidad	PAF no ponderado	PAF* ponderado
Edad temprana (< 45 años)					
Baja escolaridad	1,6 (1,3-2,0)	40,0%	61,2%	19,4%	7,1%
Edad media (45-65 años)					
Hipoacusia	1,9 (1,4-2,7)	31,7%	45,6%	22,2%	8,2%
Traumatismo craneoencefálico	1,8 (1,5-2,2)	12,1%	55,2%	9,2%	3,4%
Hipertensión arterial	1,6 (1,2-2,2)	8,9%	68,3%	5,1%	1,9%
Alcohol (> 21 unidades/semana)	1,2 (1,1-1,3)	11,8%	73,3%	2,1%	0,8%
Obesidad (IMC ≥ 30)	1,6 (1,3-1,9)	3,4%	58,5%	2%	0,7%
Edad tardía (> 65 años)					
Tabaquismo	1,6 (1,2-2,2)	27,4%	62,3%	14,1%	5,2%
Depresión	1,9 (1,6-2,3)	13,2%	69,8%	10,6%	3,9%
Aislamiento social	1,6 (1,3-1,9)	11,0%	28,1%	4,2%	3,5%
Inactividad física	1,4 (1,2-1,7)	17,7%	55,2%	9,6%	1,6%
Diabetes	1,5 (1,3-1,8)	6,4%	71,4%	3,1%	1,1%
Polución ambiental	1,1 (1,1-1,1)	75,0%	13,3%	6,3%	2,3%

*El PAF ponderado es la contribución relativa de cada factor de riesgo al PAF total cuando se ajusta por comunalidad.

IC: intervalo de confianza; PAF: fracción atribuible de población; IMC: índice de masa corporal.

Adaptada de Livingston, et al., 2020⁵.

FIGURA 1. Posibles mecanismos que aumentan o mantienen la reserva cognitiva y reducen el riesgo de los factores de riesgo potencialmente modificables en demencia (adaptada de Livingston, et al., 2020⁵).

glucosilada entre el 7 y 7,9%. Se intensificó el tratamiento hasta lograr cifras inferiores al 6%. Durante 40 meses se midieron volúmenes cerebrales mediante resonancia magnética y se evaluó la capacidad cognitiva mediante *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) y test de Stroop.

Se demostró que el grupo mejor tratado poseía mejores volúmenes cerebrales globales, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones cognitivas. A su vez, en el seguimiento se realizaron subestudios y en aquellos sujetos donde el manejo de la HTA fue más intenso (cifras de tensión arterial sistólica [TAS] < 120 mmHg, frente al estándar por debajo de 140 mmHg) o el de la HL fue más estricto (lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl), tampoco se observaron diferencias en las puntuaciones cognitivas, permaneciendo este hecho aún por demostrar⁷.

La controversia de los resultados de los abordajes unimodales no debe hacernos pensar su ineficacia. El principal problema, en muchas ocasiones, es metodológico o de sesgos de selección de la población diana del estudio.

Tensión arterial: factor de riesgo en edad media

La HTA es el principal FR en la prevención de la EA y la demencia en general. El ensayo *Syst-Eur: The Systolic Hypertension in Europe trial*⁸, que comenzó en 1988, terminó en 1997 y se publicó en 1998. Se denominó *the vascular dementia project* y en él se demostró el impacto positivo del control de la tensión en la incidencia de ictus.

A su vez, se subanalizó una cohorte de individuos sin demencia y con 60 años o más en la que se efectuó intervención para el control tensional con fármacos como nitrendipino (10-40 mg/día), enalapril (5-20 mg/día), hidroclorotiazida (12,5-25 mg/día) o combinaciones para lograr una TAS < 150 mmHg. La escala que se empleó fue el MMSE (*Mini-Mental State Exam* de Folstein). Tras dos años de intervención y seguimiento se redujo la incidencia de demencia un 50%, pasando de 7,7 casos por 1.000 pacientes/año a 3,8 casos. Se calculó finalmente que de cada 1.000 personas tratadas de HTA por cada cinco años, 19 casos de demencia podrían prevenirse.

Dislipemia

La hiperlipemia se ha evaluado desde el punto de vista de la prevención en demencias mediante intervenciones farmacológicas con estatinas. El *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* ha revisado estos ensayos⁹. Los dos ensayos más robustos son *The Heart Protection Study* (HPS) *2002 trial* y *The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) *2002 trial*.

El ensayo HPS¹⁰ incluyó población con enfermedad coronaria o diabetes de entre 40 y 80 años, del Reino Unido, y el tratamiento fue simvastatina 40 mg al día frente a placebo durante cinco años. No se observaron diferencias respecto a la incidencia de demencia ni en el rendimiento cognitivo.

El ensayo PROSPER¹¹ fue un ensayo clínico de sujetos con MMSE ≥ 24, con edades comprendidas entre los 70 y 82 años. Se comparó pravastatina 40 mg al día frente a placebo durante tres años. Los resultados fueron similares al ensayo previo.

Por tanto, ningún ensayo ha demostrado, hasta ahora, beneficio de las estatinas en la prevención de la demencia como abordaje unimodal.

Nutrición y prevención

La dieta y el ejercicio, ligados a menudo a beneficios vasculares, son dos elementos clave de los ensayos de prevención en Alzheimer.

La intervención nutricional más prometedora es la dieta mediterránea, rica en frutas y verduras, combinada con aceite de oliva y pescado, así como bajas cantidades de carne y vino¹². En este sentido, el estudio español PREDIMED¹³ comparó dos intervenciones nutricionales (una suplementada con aceite de oliva virgen extra y otra con nueces) frente a una dieta baja en grasas. Como conclusiones, se pudo demostrar una mejoría cognitiva (según el MMSE y el Test del reloj) en los grupos de dieta enriquecida durante el seguimiento a 6,5 años.

Otro trabajo efectuado por un grupo francés, publicado en 2009, denominado el «Estudio de las 3 ciudades (3C)»¹⁴, demostró que el grupo con adherencia a la dieta mediterránea presentaba un menor declinar cognitivo medido por MMSE.

¿CÓMO Y CUÁNDO PREVENIR? METAANÁLISIS CENTRADOS EN PREVENCIÓN

Quizás uno de los principales problemas comienza en el diagnóstico, ya que existen diferencias en cuanto a la definición de EA según los dos principales grupos de estudio¹⁵.

La *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) afirman que la EA comienza con los cambios neuropatológicos, por lo que las estrategias de prevención secundaria se iniciarían cuando se evidencian los primeros cambios a nivel cerebral. La prevención terciaria comenzará con los síntomas clínicos. Para el *International Working Group* (IWG), la EA comienza con los síntomas clínicos, por lo que las estrategias de prevención primaria y terciaria se implementarían más tarde.

METAANÁLISIS CENTRADOS EN PREVENCIÓN

El metaanálisis publicado más recientemente sobre prevención en Alzheimer concluye las siguientes recomendaciones, en forma de 21 sugerencias, sobre los factores a considerar como modificables¹⁶.

- Diez con nivel de recomendación 1A: educación, actividad cognitiva, índice de masa corporal (IMC) elevado en edad avanzada, hiperhomocisteinemia, depresión, estrés, DM, traumatismo craneoencefálico (TCE), HTA en la edad media e hipotensión ortostática.
- Nueve con nivel 1B: obesidad en la edad media, pérdida de peso en edad avanzada, ejercicio físico, tabaquismo, sueño, enfermedad cerebrovascular, fragilidad, fibrilación auricular y vitamina C.
- Dos no se recomiendan: terapia hormonal sustitutiva (3 AZ) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (3B).

LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Y PREVENCIÓN. THE LANCET COMMISSIONS

Considerando las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2019)¹⁷ junto con las de la Comisión de Lancet (2020)⁵ centradas en prevención, se recogen recomendaciones tanto de índole poblacional como a título individual cuyo objetivo común es minimizar los FR potencialmente modificables que impactan en el desarrollo de enfermedades que cursan con demencia.

Lancet Comission 2020⁵

La Comisión de Lancet incluye en su publicación del 2020 tres nuevos FR modificables: excesivo alcohol, TCE y polución ambiental. Al final, suman un total de 12 FR modificables que podrían prevenir o retrasar el 40% de las demencias. Se precisa ser ambiciosos en la prevención: la prevención se trata de política y de individuos. Por otro lado, también abordan la desigualdad y proteger a las personas con demencia.

- Especificaciones para los FR a lo largo de la vida:
 - Objetivo de mantener la TAS ≤ 130 mmHg desde los 40 años.
 - Uso de audífonos.
 - Reducir la exposición a contaminación ambiental y al humo del tabaco.
 - Prevenir el TCE.
 - Limitar el uso de alcohol.
 - Evitar el tabaquismo.
 - Procurar la escolarización primaria y secundaria a los niños.

- Reducir la obesidad y la diabetes. Mantener actividad física hasta el final de la vida.
- Aconsejar sobre la reducción del riesgo como el sueño, estilos de vida y mejora del estado de salud general.
- Para aquellos que padecen demencia, las recomendaciones son:
 - Proporcionar cuidados posdiagnóstico de manera holística.
 - Manejar los síntomas neuropsiquiátricos.
 - Cuidar a los cuidadores y a las familias.

Estrategias recomendadas para reducir el riesgo de demencia⁵

POBLACIÓN GENERAL

- Priorizar la educación infantil para todos.
- Implementar políticas de salud públicas para reducir el riesgo de HTA en la población general.
- Desarrollar políticas para favorecer la actividad física, social y cognitiva a lo largo de la vida (sin evidencia de que algunas actividades sean mas protectoras).
- Control de FR que ocasionen pérdida auditiva a lo largo de la vida.
- Reducir el riesgo de trauma craneal.
- Políticas nacionales e internacionales para reducir la exposición ambiental a la polución.
- Continuar con los esfuerzos nacionales e internacionales para reducir la exposición al tabaco, tanto a niños como adultos.

DIRIGIDO A INDIVIDUOS

- Tratar la HTA (TAS ≤ 130 mmHg en edad media).
- Usar audífonos en hipoacusia.
- Evitar ingesta enólica ≥ 21 unidades por semana.
- Prevenir el trauma craneal en individuos de riesgo.
- Abandonar el tabaco.
- Reducir la obesidad y su condición asociada, la DM.
- Actividad física mantenida en la edad media y en edad avanzada.

INTERVENCIONES MULTIMODALES. ¿SON VIABLES LOS ENSAYOS CLÍNICOS CENTRADOS EN PREVENCIÓN?¹⁸

En la publicación de 2020 sobre si es posible realizar ensayos de prevención en demencias se incluyen los siguientes puntos clave:

- Los grandes ensayos clínicos realizados en infarto agudo de miocardio e ictus deben ser aplicables a la prevención de demencia.

- El tamaño muestral, la duración y el seguimiento que se precisa en prevención en demencias es el mayor reto. La identificación real de las poblaciones en riesgo debe ser lo mas importante.
- Los pacientes y las familias dan prioridad a la pérdida de funcionalidad. Por tanto, debe ser medida con menos variabilidad que las pruebas cognitivas. Sus conclusiones finales son:
- Los ensayos clínicos centrados en prevención en demencias son el gran reto.
- Las poblaciones de más riesgo pueden identificarse mediante variables clínicas.
- Los participantes con esas comorbilidades podrían tener un riesgo similar a los portadores de APOE ε4.
- Se estima que deben reclutarse al menos 8.342 participantes para obtener resultados.
- Para lograr objetivos se debe involucrar a un gran número de participantes mediante consorcios internacionales.

CONSORCIOS INTERNACIONALES: EDPI (EUROPEAN DEMENTIA PREVENTION INITIATIVE), EPAD (EUROPEAN PREVENTION OF ALZHEIMER DEMENTIA), THE WORLD WIDE FINGERS¹⁹

EPDI (European Dementia Prevention Initiative)²⁰

En el año 2011, el *European Dementia Prevention Initiative* (EDPI)²¹ celebrado en Estocolmo puso en conocimiento tres grandes ensayos clínicos centrados en la prevención de las demencias: *Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care study* (PreDIVA), *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER) y *Multidomain Alzheimer Preventive Trial* (MAPT).

Estos tres ensayos multicéntricos tenían como común denominador resaltar la importancia de las colaboraciones internacionales y la estandarización en el diseño de los estudios¹².

PreDIVA²²

Ensayo a seis años, iniciado en 2006, en sujetos con edades comprendidas entre los 70 y 78 años, sin demencia y con MMSE > 23. Se incluyó en su seguimiento: control de FR vascular por enfermería, dieta y ejercicio. Finalmente, los resultados no arrojaron diferencias significativas y se atribuyó a escasas diferencias entre el grupo activo y el control a la hora de detectar cambios.

FINGER²³

Comenzó en 2009, con sujetos de edades entre 60 y 75 años, con un periodo de dos años de intervención, prorrogable cinco años más. Entre las intervenciones destacan: control de FR vascular, dieta, ejercicio y entrenamiento cognitivo. Se incluyó a los participantes según un CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia*) > 6. Se han logrado objetivos de mejora en funciones ejecutivas en sujetos con mejor control vascular²⁴. A continuación, abordaremos brevemente el proyecto *World Wide FINGERS* (WW-FINGERS), que ha puesto en marcha esta iniciativa a nivel mundial.

MAPT²⁵

Es un ensayo a tres años, iniciado en 2008, en sujetos con edad superior a 70 años y MMSE > 24. Los participantes se subdividieron en cuatro grupos: 1) suplementación con omega-3; 2) intervención multidominio (control de FR vascular, dieta, ejercicio y entrenamiento cognitivo); 3) omega-3 e intervención multidominio, y 4) placebo. No se demostró beneficio. Las intervenciones multidominio y con ácidos grasos poliinsaturados no demostraron beneficios en el declinar cognitivo.

EPAD (European Prevention of Alzheimer Dementia)²⁶

El estudio EPAD incluye diferentes cohortes, entre ellas la española, correspondiente al estudio Alfa de la Fundación Pascual Maragall. Sigue en marcha. Las tasas de reclutamiento de las diferentes cohortes son diferentes, aunque finalmente la participación es similar.

Como dato destacable, las medidas para mejorar la eficiencia en el reclutamiento para la prevención secundaria pueden incluir registros prospectivos con continua participación de los sujetos, añadiendo medidas de cribado cada vez mas sensibles, como analítica de sangre, así como salvando barreras para los sujetos mayores o con baja escolaridad para que así puedan participar.

The World Wide Fingers²⁷

La prevención en demencia es crucial. Para que sea exitosa debe ser asequible, accesible, coste-eficaz y sostenible para poblaciones con diferencias culturales, económicas y sociales.

La aproximación preventiva multidominio ha probado su eficacia en enfermedades crónicas como la DM o la enfermedad cardiovascular. A su vez, su control reduce el riesgo de demencia de inicio tardío.

WW-FINGERS es una iniciativa que facilitará la identificación de aproximaciones preventivas eficaces para perfiles de riesgo específicos y coste-eficaces. El modelo WW-FINGERS puede ser llevado a cabo para integrar tratamientos farmacológicos, como el desarrollo de fármacos modificadores de la EA. Aboga por esquemas multidominio que combinen fármacos e intervenciones no farmacológicas como estrategias preventivas secundarias y terciarias dentro del espectro de la EA. La red WW-FINGERS es un gran esfuerzo de colaboración que promoverá de manera eficaz y rápida la implementación de descubrimientos en el ámbito de la investigación en prevención de las demencias.

Un ejemplo en nuestro entorno y que pertenece al proyecto WW-FINGERS lo constituye el estudio PEN-SA²⁸. Se trata de un estudio diseñado a 12 meses con 3 meses de seguimiento posterior, doble ciego, personalizado y controlado con placebo, en portadores de APO ε4 y declinar cognitivo subjetivo, en los que se va a analizar la influencia de una intervención multimodal en los estilos de vida (asesoramiento nutricional, actividad física, entrenamiento cognitivo y compromiso social) combinada con un suplemento dietético, el galato de epigallocatequina, un flavonoide derivado del té verde. Los investigadores consideran que los datos obtenidos de esta intervención serán de gran utilidad tanto para los participantes, promoviendo su adherencia a las intervenciones, como para diseñar nuevos ensayos clínicos que engloben intervenciones multicomponente de estilos de vida²⁸.

CONCLUSIONES

Los FR modificables pueden contribuir hasta en un 40% del desarrollo de las demencias. Entre ellos, los más destacables son: hipertensión arterial, obesidad, inactividad física y dieta no saludable.

La demencia es una entidad potencialmente prevenible, entendiendo como tal el retraso del desarrollo clínico de los síntomas o los cambios biológicos subyacentes. La clave está en la resiliencia. Probablemente, las intervenciones multimodales y personalizadas son las que nos aportarán más luz en todo el proceso de convertir las demencias en un área más de la medicina personalizada. Para ello, los esfuerzos colaborativos internacionales son cruciales en la garantía del éxito.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International; 2015.
2. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016; 374(6):523-32.
3. Isaacson RS, Hristov H, Saif N, Hackett K, Hendrix S, Melendez J, et al. Individualized clinical management of patients at risk for Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement*. 2019;15(12):1588-602.
4. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-734.
5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
6. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011; 10(11):969-77.
7. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):324-33.
8. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347-51.
9. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD003160.
10. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346):1623-30.
12. Hsu D, Marshall GA. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer Disease: Looking back, moving forward. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):426-40.
13. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-25.
14. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009; 302(6):638-48.
15. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12): 1299-306.
16. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1201-9.

17. Risk reduction of cognitive decline and dementia. WHO Guidelines [Internet]. World Health Organization; 2019 [acceso: 8 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/Dementia_Guidelines_Evidence_Profiles.pdf?ua=1
18. Whiteley WN, Anand S, Bangdiwala SI, Bosch J, Canavan M, Chertkow H, et al. Are large simple trials for dementia prevention possible? *Age Ageing*. 2020;49(2):154-60.
19. Hsu D, Marshall GA. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer Disease: Looking back, moving forward. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):426-40.
20. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532.
21. Richard E, Andrieu S, Solomon A, Mangialasche F, Ahtiluoto S, Moll van Charante EP, et al. Methodological challenges in designing dementia prevention trials - the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):64-70.
22. Richard E, van den Heuvel E, Moll van Charante EP, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels PJ, et al. Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):198-204.
23. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013;9(6):657-65.
24. Solomon A, Levälahti E, Soininen H, Tuomilehto J. A multidomain, two-year, randomized controlled trial to prevent cognitive impairment: the FINGER study. *Alzheimers Dement*. 2014;10:P137-P138.
25. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T, Dartigues JF, Touchon J, Vellas B; MAPT Study Group. Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009;5(2):114-21.
26. Vermunt L, Muniz-Terrera G, ter Meulen L, Veal C, Blennow K, Campbell A, et al. Prescreening for European Prevention of Alzheimer Dementia (EPAD) trial-ready cohort: impact of AD risk factors and recruitment settings. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):8.
27. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):29-36.
28. Forcano L, Fauria K, Soldevila-Domenech N, Minguillón C, Lorenzo T, Cuenca-Royo A, et al.; PENSA Study Group. Prevention of cognitive decline in subjective cognitive decline APOE ε4 carriers after EGCG and a multimodal intervention (PENSA): Study design. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021;7(1):e12155.