

Factores de riesgo asociados al desarrollo de Alzheimer: revisión de la literatura

Risk factors associated with the development of Alzheimer's disease: A literature review

Jazmín Beatriz Salinas Luna,¹ Jaime Paz Ávila,² Francisco Vázquez Nava²

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta la memoria, el pensamiento y la conducta. Este padecimiento constituye la forma más común de demencia (60 %), y mayormente se presenta de forma esporádica (95-99 %), mientras que solo entre 1 y 5 % es hereditario y los principales procesos patológicos comienzan décadas antes de poder determinarlos clínicamente. Por lo tanto, las intervenciones dirigidas a los factores de riesgo podrían prevenir o retrasar el desarrollo de esta enfermedad.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Métodos: La búsqueda se llevó a cabo en bases de datos científicas como PubMed, WHOSIS, Scielo, Science Direct y Google Scholar. Los factores de riesgo mostraron resultados de exacerbación del deterioro cognitivo y riesgo de demencia o disminución del factor contribuyente de la enfermedad y selección de aquellos con enfoque clínico-preventivo.

Resultados: Se incluyeron seis artículos correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados para la revisión. Se realizó una selección a partir de un total de 712 artículos disponibles, entre los que se eligieron aquellos más afines al objetivo del estudio.

Conclusión: La enfermedad de Alzheimer no puede entenderse como un fenómeno estrictamente neurológico. Esto ayuda a delinear un mapa de ruta más completo para la prevención, puesto que intervenciones oportunas y sostenidas en el tiempo podrían postergar, o incluso reducir, la incidencia de la EA en la población.

Palabras clave: Alzheimer, demencia, factores de riesgo, modificables, deterioro cognitivo, prevención.

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects memory, thinking, and behavior, and is the most common form of dementia. The majority of cases occur sporadically (95–99 %), while only 1–5 % are hereditary. The main pathological processes begin decades before they can be clinically detected. Therefore, interventions targeting risk factors could help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

Objective: To identify risk factors associated with the development of Alzheimer's disease.

Methods: A literature search was conducted using scientific databases including PubMed, WHOSIS, Medline, Scielo, Science Direct, and Google Scholar. Risk factors were selected based on evidence of their association with increased cognitive decline and dementia risk, or with a reduction in factors contributing to the disease, emphasizing a clinical-preventive approach.

Results: A total of six randomized clinical trials were included in the review. These were selected from an initial pool of 712 articles, prioritizing those most relevant to the study's objective.

Conclusion: Alzheimer's disease is not solely a neurological phenomenon isolated from other systemic alterations. This broader perspective allows for a more comprehensive roadmap to prevention, suggesting that timely and sustained interventions may delay the onset and potentially reduce the incidence of AD in the general population.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, risk factors, modifiable, cognitive decline, prevention.

¹Investigador principal. Facultad de Medicina Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero". Estudiante de licenciatura en Médico Cirujano. Correo electrónico: lunasalinas612@gmail.com

²Universidad Autónoma de Tamaulipas. Facultad de Medicina de Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero". Centro Universitario Sur, Circuito Interior S/N, Tampico, Tamaulipas, México. C. P. 89337.

Autor correspondiente: Francisco Vázquez Nava. Calle Reforma 100 B, Col. Árbol Grande, C. P. 89490. Ciudad Madero, Tamaulipas, México. Teléfono: (+52) (833) 216-6247. E-mail: fvazquez@docentes.uat.edu.mx

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como “un trastorno que destruye lentamente la memoria y la capacidad de pensar”, representando la forma más común de demencia. Además, indica que actualmente se registran 57 millones de personas con este padecimiento en todo el mundo. En respuesta a esta problemática global, la OMS reconoce la demencia como una prioridad de salud pública.¹

La EA es neurodegenerativa de progresión lenta, caracterizada por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares como resultado de la acumulación del péptido beta amiloide (A β).² Hay una disminución de la memoria y la función ejecutiva, aunada a un cambio de personalidad.³ La mayoría de los pacientes presentan síntomas neuropsiquiátricos llamados “síntomas conductuales y psicológicos de demencia”, como la depresión, la excesiva actividad, la psicosis o las conductas agresivas.⁴

La mayor parte de los casos se presenta de forma esporádica en un 95-99 %, mientras que solo entre el 1 y 5 % es hereditario, considerando que los principales procesos patológicos comienzan décadas antes de que sea posible determinarlos clínicamente.⁵ Y aunque la EA no causa la muerte directamente, aumenta de manera considerable la vulnerabilidad a comorbilidades.⁶ Entre las enfermedades comórbidas que pueden ocurrir antes o concomitantemente con la EA, se han establecido asociaciones con la diabetes, la enfermedad cardiovascular, la depresión y la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que da como resultado condiciones que aumentan el riesgo y que llevan a una progresión más rápida y una presentación clínica atípica de la enfermedad.⁷

Es así como, teniendo un breve panorama, se pueden comprender los diferentes efectos negativos que genera la EA. Cabe señalar que conocer los determinados factores de riesgo brinda la posibilidad de lograr cambios pertinentes con la identificación temprana y oportuna de ellos, ya que están asociados al desarrollo de EA.

En consecuencia, se ha desarrollado este trabajo de investigación con el objetivo de exponer un breve análisis de los factores de riesgo de la EA y el posible mecanismo que explica la relación entre las variables independientes y la resultante (EA) para contribuir en la futura implementación de medidas preventivas.

Epidemiología del Alzheimer

En la actualidad, la tendencia demográfica de la población mundial se dirige hacia la longevidad. Por ello, la enfermedad de Alzheimer está tomando importancia epidemio-

lógica debido al aumento que se tiene previsto del número de casos de demencia, resultante del crecimiento mundial de la población de edad avanzada. La EA es el tipo de demencia más frecuente y representa al menos dos tercios de los casos en personas de 65 años o más.⁵ Cabe mencionar que décadas atrás, en 1930, en México las personas vivían en promedio tan solo 34 años, y en 2025 alrededor de 75.⁸

De acuerdo con la OMS, en 2021 se estimaba que había más de 57 millones de personas que vivían con demencia en el mundo, y cada año se suman más de 10 millones de casos nuevos de demencia, es decir, cada 3.2 segundos hay un caso más. La EA representa entre el 60-70 % del total.⁴

Por lo anterior, las intervenciones dirigidas a diversos factores de riesgo en la población de mediana edad y en el adulto mayor sin demencia, podrían prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.⁹

Etiología del Alzheimer

Más allá del papel determinante de A β y tau, los mecanismos precisos que subyacen al desarrollo de EA, aún no se comprenden completamente debido a su naturaleza compleja y heterogénea. Existe un espectro de diversos factores que pueden contribuir a la patología de la EA, como la deficiencia de acetilcolina, la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la dishomeostasis de biometales, el desequilibrio de glutamato, la resistencia a la insulina, las anomalías del microbioma intestinal, la alteración de la homeostasis del colesterol, la disfunción mitocondrial y las anomalías de la autofagia.⁹

Por otra parte, los factores no genéticos relacionados con el estilo de vida, los factores psicosociales, el medio ambiente y las enfermedades relacionadas con la EA, de igual modo logran alterar las vías biológicas, incluso la susceptibilidad genética, dificultando la identificación de una causa directa de la patología clínica en la EA.⁹

Factores de riesgo

La Comisión Lancet sobre prevención, intervención y atención de la demencia destacó la evidencia sobre factores de riesgo modificables, señalando que las edades de mayor impacto para la modificación de factores de riesgo van desde los 18 hasta los 65 años, un período en el que potencialmente es posible retrasar o prevenir el desarrollo de demencia en etapas posteriores de la vida.¹⁰

1. Diabetes, resistencia a la insulina y neurotoxicidad

Existen mecanismos fisiopatológicos compartidos, entre los que destaca la resistencia a la insulina a nivel cerebral. Por ello, la EA ha sido propuesta como la “diabetes tipo 3”. En condiciones normales, la insulina favorece funciones neuronales esenciales como la plasticidad sináptica y la memoria. Sin embargo, en la DM2, la disminución de la sensibilidad a la insulina en el cerebro contribuye a la fosforilación anormal de la proteína tau y a la acumulación de beta-amiloide. Asimismo, la hiperinsulinemia acelera su acumulación tóxica.¹¹

Además, la hiperglucemia crónica característica de la DM2 induce estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria persistente, a causa de la activación crónica de células gliales, lo que contribuye a mantener un estado proinflamatorio en el sistema nervioso central, daño neuronal y disfunción mitocondrial.¹¹

2. Hipertensión arterial

Una presión arterial sistólica >130 mmHg en la mediana edad se asoció con un mayor riesgo de trastornos cognitivos, provocando daño en los vasos sanguíneos cerebrales, reduciendo el flujo sanguíneo y alterando la autorregulación cerebral, lo que conlleva isquemia crónica de bajo grado y daño a la barrera hematoencefálica.¹²

Esto favorece la entrada de sustancias neurotóxicas y células inflamatorias al cerebro. Además, la disfunción vascular contribuye a la acumulación de beta-amiloide, ya que se dificulta su eliminación a través del sistema linfático. La reducción del flujo también afecta el metabolismo energético neuronal y promueve procesos neuroinflamatorios y estrés oxidativo, lo que incrementa la fosforilación anormal de la proteína tau, acelerando la neurodegeneración.¹²

3. Aislamiento social y soledad

La soledad representa un factor de riesgo potencial para una función cognitiva deficiente en individuos mayores sanos. Esto se ha observado en varios dominios cognitivos, incluidos el recuerdo inmediato y diferido, la memoria, la fluidez verbal, las puntuaciones cognitivas compuestas, la cognición global y la velocidad de procesamiento y el impacto cognitivo del aislamiento social. En un estudio de adultos sanos de Inglaterra, se observó una asociación significativa entre el aislamiento social y la disminución de la fluidez verbal, el recuerdo inmediato y el recuerdo diferido durante un período de cuatro años.¹³

4. Discapacidad auditiva

La privación sensorial prolongada debido a la pérdida auditiva relacionada con la edad tiene un efecto sobre la estructura y función cerebral. Esto podría llevar a la reasignación cortical o atrofia para apoyar el procesamiento de la percepción del habla. También se asocia con una menor integridad microestructural de la materia blanca en las regiones cerebrales críticas para el procesamiento cognitivo, incluso en adultos mayores considerados libres de demencia. Cabe señalar que la reducción del estímulo auditivo puede disminuir la estimulación de las vías auditivas centrales y las regiones cerebrales asociadas, lo que conduce a cambios neuroplásticos y una baja en la reserva cognitiva.¹⁴

5. Obesidad

La obesidad provoca hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, disregulación del apetito, neuroinflamación y disfunción mitocondrial. Todas estas afecciones patológicas, combinadas con el envejecimiento, son factores que contribuyen a la EA. Estudios han demostrado consistentemente que la insulina está vinculada a las funciones cognitivas en el cerebro, más que a la captación neuronal de glucosa, como en los órganos periféricos. Por ello, la insulina desempeña un papel esencial en la neuromodulación, la neuroprotección y la cognición.¹⁵

6. Inactividad física y sedentarismo

El ejercicio modula el recambio de β -amiloide, la inflamación, la síntesis y liberación de neurotrofinas y el flujo sanguíneo cerebral. Los resultados de un estudio con 716 sujetos mayores destacan que aquellos con bajos niveles de actividad física diaria tenían un 53 % más probabilidades de padecer EA que quienes declararon llevar una vida más activa (cociente de riesgos instantáneos = 0.477; intervalo de confianza del 95 %: 0.273-0.832).¹⁶

7. Colesterol LDL elevado

Diversos estudios sobre el estilo de vida y las interacciones genéticas con la EA han relacionado el metabolismo alterado del colesterol circulante y la hipercolesterolemia con el envejecimiento y la patogénesis de la EA. En el cerebro, además de placas y ovillos, el Dr. Alzheimer describió una tercera característica de la EA: la extensa acumulación de sáculos adiposos, que ahora se conocen como gotitas lipídicas, las cuales son importantes orgánulos de almacenamiento de lípidos intracelulares como el colesterol y los ácidos grasos. Una alta carga de colesterol en las neuronas puede contribuir al procesamiento amiloidogénico de APP y a la acumulación de proteína tau.¹⁷

METODOLOGÍA

Estrategias de búsqueda

La información seleccionada para esta revisión se recabó mediante la búsqueda de artículos científicos de bases de datos como PubMed, WHOSIS, Medline, Scielo, Science Direct y Google Scholar. Se utilizaron términos de búsqueda relacionados con “Alzheimer”, “factores de riesgo”, “mecanismos asociados”, “etiología”, haciendo uso de conectores booleanos AND, OR, NOT en los buscadores incluidos. Se utilizaron filtros de “Ensayo controlado aleatorio” y fecha de publicación “5 años”. Para asegurar la accesibilidad al texto de forma completa, se usó el filtro “Texto completo gratuito”, en PubMed. En Science Direct se utilizaron los filtros de intervalo de años “2020 al 2025”.

Criterios de inclusión

Se consideraron artículos de investigación científica que abordaran el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo asociaciones con las diferentes patologías y su impacto como factor de riesgo con respecto a este padecimiento. También aquellos estudios que reportaran la incidencia de Alzheimer o deterioro cognitivo asociado a los factores de riesgo identificados, incluyendo la antigüedad de información seleccionada de las fuentes bibliográficas elegidas. Únicamente se consideraron artículos científicos publicados entre 2020 y 2025.

Criterios de exclusión

No se consideraron artículos que hacen referencia a sujetos no humanos, revistas científicas, estudios que no proporcionen datos suficientes sobre la relación de los factores de riesgos y el Alzheimer. Tampoco aquellos que no evalúan los factores de riesgo modificables o que se centran en factores genéticos no modificables. Igualmente, no se recurrió a artículos que estudian otras demencias no asociadas al Alzheimer.

RESULTADOS

Un total de 712 artículos fueron identificados inicialmente. Posteriormente, 146 artículos duplicados fueron removidos. Después de analizar los títulos referentes a tratamientos, terapias alternativas, asociaciones no relacionadas al estudio de los factores de riesgo del Alzheimer abordados en esta revisión, se excluyeron 555. Los 11 artículos restantes se consideraron relevantes para la evaluación de texto completo, de los que cuatro fueron descartados por presentar un enfoque diferente, al igual que un artículo cuyo resultado no era relevante para el estudio, para finalmente incluir seis ECA que cumplieron con los criterios para ser incluidos en esta revisión. (Figura 1)

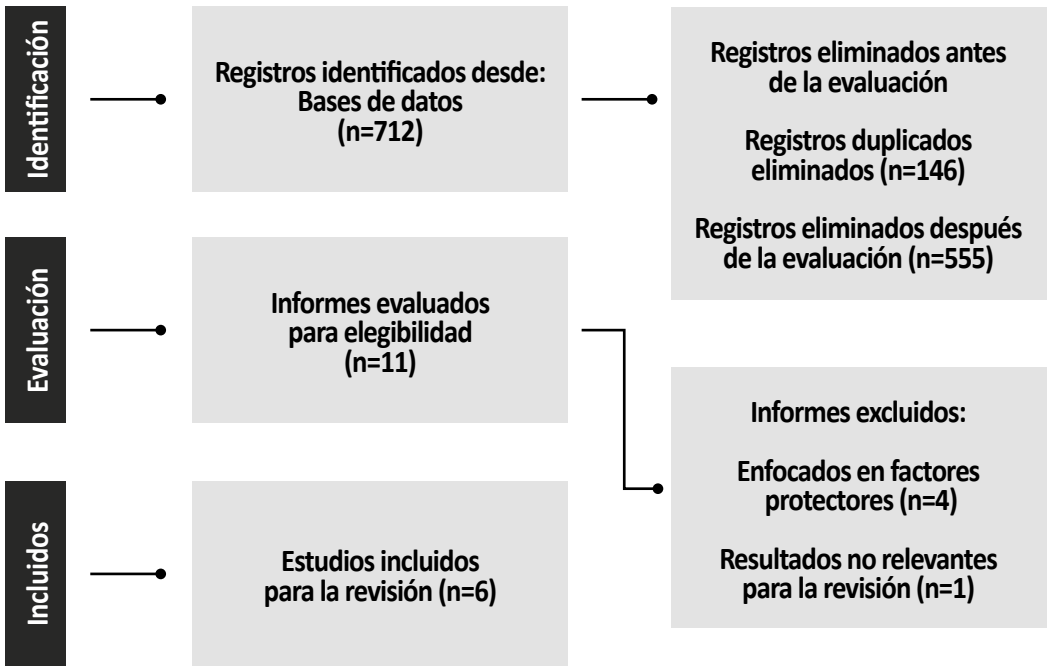


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de artículos

AUTORES	TÍTULO DEL ARTÍCULO	MUESTRA	RESULTADOS
Deckers K, Zwan MD, Soons LM, Waterink L, Beers S, van Houdt S, et al. ¹⁸	Una intervención multidominio sobre el estilo de vida para mantener un funcionamiento cognitivo óptimo en adultos mayores holandeses: diseño del estudio y características basales del ensayo controlado aleatorizado FINGER-NL. ¹⁸	N = 1 210; edad media: 67.7 años [DE: 4.6]; 64 % mujeres). ¹⁸	Los factores de riesgo modificables presentes comúnmente al inicio fueron inactividad física (89 %), baja actividad mental/ cognitiva (50 %), baja participación social (39 %), hipertensión (39 %) y alto consumo de alcohol (39 %). El índice de masa corporal medio de los participantes fue de 28.3 (DE: 4.2) y el colesterol sérico total fue de 5,4 mmol/L (DE: 1.2). ¹⁸
Mielke MM, Evans JK, Neiberg RH, Molina-Henry DP, Marcovina SM, Johnson KC, et al. Netw Open. ¹⁹	Biomarcadores sanguíneos de la enfermedad de Alzheimer y cognición en personas con diabetes y sobrepeso u obesidad. ¹⁹	La edad basal media (DE) de 758 participantes fue de 61.5 (6.1) años, y 424 participantes (55.9 %) eran mujeres. La media (DE) del índice de masa corporal fue de 34.8 (5.3). De los participantes, 373 fueron asignados aleatoriamente a apoyo y educación sobre la diabetes y 385 a una intervención intensiva en el estilo de vida. ¹⁹	El aumento de los niveles de cadena ligera de neurofilamentos (NfL) se asoció con un empeoramiento de la función cognitiva y la aparición de deterioro cognitivo leve o probable demencia. ¹⁹
Gaussoin SA, Pajewski NM, Chelune G, Cheveland MI, Crowe MG, Launer LJ, et al. ²⁰	Efecto del control intensivo de la presión arterial sobre los subtipos de deterioro cognitivo leve y el riesgo de progresión del estudio SPRINT. ²⁰	9 361 participantes aleatorizados con una edad media: 67.9 años; 3 332 mujeres (35.6 %), 640 cumplieron la definición del protocolo para deterioro cognitivo leve. ²⁰	El tratamiento intensivo redujo el riesgo general de deterioro cognitivo leve (DCL) (cociente de riesgo [HR]: 0.81 [IC del 95 %: 0.69-0.94]. ²⁰
Lin FR, Pike JR, Albert MS, Arnold M, Burgard S, Chisolm T, et al. ²¹	Intervención auditiva versus control de educación sanitaria para reducir el deterioro cognitivo en adultos mayores con pérdida auditiva en EE. UU. (ACHIEVE): un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico. ²¹	Total de la muestra: 977 participantes Se asignó aleatoriamente a 490 a la intervención auditiva, los otros 487 participantes al grupo de control de educación para la salud. La cohorte tenía una edad media de 76.8 años, 523 (54 %) eran mujeres, 454 (46 %) eran hombres y la mayoría eran blancos. ²¹	Los participantes del estudio ARIC (Riesgo de aterosclerosis en comunidades) eran mayores, presentaban más factores de riesgo de deterioro cognitivo y tenían puntuaciones cognitivas iniciales más bajas que los de la cohorte de novo. ²¹

Vidoni ED, Morris JK, Watts A, Perry M, Clutton J, Van Sciver A. ²²	Efecto del ejercicio aeróbico sobre la acumulación de amiloide en el Alzheimer preclínico: un ensayo controlado aleatorizado de un año. ²²	Un total de 117 adultos mayores hipoactivos (edad media de 72.9) sin evidencia de deterioro cognitivo, con niveles elevados (n = 79) o subumbral (n = 38) de amiloide cerebral, y 110 participantes completaron el estudio. ²²	El grupo de ejercicio aeróbico mejoró significativamente la aptitud cardiorespiratoria, 11 % frente a 1 % en el grupo de control. Pero no hubo diferencias en las medidas de cambio de amiloide, volumen cerebral o rendimiento cognitivo en comparación con el control. ²²
Zhou Z, Ryan J, Tonkin AM, Zoungas S, Lacaze P, Wolfe R, et al. ²³	Asociación entre triglicéridos y riesgo de demencia en adultos mayores que viven en la comunidad: un estudio de cohorte prospectivo. ²³	Este estudio incluyó a 18 294 participantes del ASPREE y 68 200 del Biobanco del Reino Unido. Mediana de triglicéridos: 106 [80-142] mg/dl y 139 [101-193] mg/dl), con demencia registrada en 823 y 2 778 individuos durante una mediana de seguimiento de 6.4 y 12.5 años, respectivamente. ²³	Los niveles más altos de triglicéridos se asociaron con un menor riesgo de demencia en toda la cohorte del ASPREE. Los hallazgos fueron similares en la subcohortes de participantes con datos genéticos de APOE-ε4 (n = 13 976). ²³

DISCUSIÓN

Existen factores de riesgo modificables en la enfermedad de Alzheimer desde la mediana edad, por lo que este estudio pone de manifiesto la relevancia de abordar los factores de riesgo en un período crítico, para el cual, las intervenciones preventivas pueden tener un mayor impacto.^{10,24}

En la literatura reciente, se ha reforzado la hipótesis de que la EA, más allá de ser un proceso biológico centrado únicamente en los agregados de beta-amiloide y proteína tau, involucra una serie de mecanismos fisiopatológicos sistémicos que se inician muchos años antes de las manifestaciones clínicas. Además, estudios de población han estimado que más de la mitad del riesgo de demencia se puede prevenir, o al menos modificar, a través de adaptaciones conductuales.^{9,24}

Entre los mecanismos fisiopatológicos está la resistencia a la insulina, propia de la diabetes mellitus tipo II, que no solo se limita a alteraciones de metabolismo periférico, sino que también altera la señalización cerebral, la cual favorece la acumulación patológica de péptidos neurotóxicos.^{11,15}

Asimismo, la hipertensión crónica promueve cambios vasculares que reducen la microcirculación y aceleran la

neurodegeneración, mientras que la obesidad y la inactividad física profundizan el estado inflamatorio sistémico, impactando la homeostasis neuronal.¹²

Bajo este enfoque integral, se explica por qué factores como la pérdida auditiva o el aislamiento social también desempeñan un papel en la génesis y progresión de la EA, al disminuir la reserva cognitiva y la estimulación cerebral. De igual forma, la investigación actual ha ampliado el rango de intervención a adultos cada vez más jóvenes, con el fin de retardar el inicio de la EA y sus repercusiones en la vejez.^{14,21}

Por otra parte, la variabilidad individual en la presentación de factores de riesgo, sumada a la influencia de determinantes genéticos como el alelo APOE4, sugiere que las intervenciones personalizadas podrían optimizar aún más los resultados. La convergencia de la evidencia epidemiológica con la básica y clínica otorga un marco sólido para diseñar ensayos que evalúen programas preventivos a gran escala. Sin embargo, resulta fundamental considerar la heterogeneidad de las poblaciones, así como la presencia de comorbilidades que podrían distorsionar la eficacia de las intervenciones.^{19,20,21,22}

Limitaciones del estudio

Aunque se aplican criterios de selección, la calidad y la heterogeneidad de los estudios incluidos están limitadas por las estrategias de búsqueda utilizadas y por la naturaleza propia de una revisión de la literatura. Los sesgos metodológicos pueden trasladarse a esta revisión, afectando la validez de los hallazgos.

Las poblaciones estudiadas, los métodos de recolección de datos y los resultados utilizados dificultan la comparación directa de resultados.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Alzheimer no puede entenderse como un fenómeno estrictamente neurológico desconectado de alteraciones metabólicas, cardiovasculares y psicosociales que actúan de manera coincidente. Debe reconocerse que la diabetes, la hipertensión, la obesidad y la inactividad física, así como el aislamiento social, colesterol LDL elevado, la discapacidad auditiva, entre otros factores, alteran la fisiología cerebral, lo que conduce al incremento de probabilidad de demencia. Por lo anterior, conocer e identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo del Alzheimer ayuda a delinear un mapa de ruta más completo para la prevención. Es así que la mediana edad y la etapa adulta mayor sin demencia emergen como una ventana de oportunidad primordial para que intervenciones oportunas y sostenidas en el tiempo puedan postergar, o incluso reducir, la incidencia de la EA en la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. OMS. Demencia. cop. 2025. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
3. Huang X, Alzheimer's Disease: Drug Discovery. Exon Publications; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566125/>. 10.36255/exonpublications.alzheimersdisease.2020
4. Janeiro M, Ardanaz C, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2021;2(1): 39-50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
5. Gómez-Virgilio L, Reyes-Gutiérrez GS, Silva-Lucero MdC, López-Toledo G, Cárdenas-Aguayo MdC. Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gac Med Mex*. 2022; 158(4):235-241. <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.22000023>
6. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Enfermedad de Alzheimer. StatPearls Publishing. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
7. Santiago JA, Potashkin JA. The impact of disease comorbidities in Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022; 13:631770. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.631770>
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (Inegi). Esperanza de vida al nacimiento por entidad federativa según sexo, serie anual de 2010 a 2025. 2025. https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Mortalidad_Mortalidad_09_b87a4bf1-9b47-442a-a5fc-ee5c65e37648
9. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Aug 23;9(1):211. doi:10.1038/s41392-024-01911-3
10. Livingston MD, Huntley J, Sommerland A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020; 396(10248): 413-446. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
11. Sun Y, Ma C, Sun H, Wang H, Peng W, Zhou Z, Wang H, Pi C, Shi Y, He X. Metabolism: A Novel Shared Link between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *J Diabetes Res*. 2020 Jan 29;2020:4981814. doi: 10.1155/2020/4981814
12. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020 Jul;76(1):217-225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.
13. Guarnera J, Yuen E, Macpherson H. The Impact of Loneliness and Social Isolation on Cognitive Aging: A Narrative Review. *J Alzheimers Dis Rep*. 2023 Jun 29;7(1):699-714. doi: 10.3233/ADR-230011
14. Powell DS, Oh ES, Lin FR, Deal JA. Hearing Impairment and Cognition in an Aging World. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2021 Jul;22(4):387-403. doi: 10.1007/s10162-021-00799-y. Epub 2021 May 18.
15. Tabassum S, Misrani A, Yang L. Exploiting Common Aspects of Obesity and Alzheimer's Disease. *Front Hum Neurosci*. 2020 Dec 15;14:602360. doi: 10.3389/fnhum.2020.602360
16. De la Rosa A, Olaso-González G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci*. 2020 Sep;9(5):394-404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004
17. Wang Y, Wang Y, Zhang Y, et al. Cholesterol and Alzheimer's Disease; From Risk Genes to Pathological Effects. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:690372. doi:10.3389/fnagi.2021.690372
18. Deckers K, Zwan MD, Soons LM, Waterink L, Beers S, van Houdt S, et al. A multidomain lifestyle intervention to maintain optimal cognitive functioning in Dutch older adults-study design and baseline characteristics of the FINGER-NL randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2024;Jun 13;16(1):126. doi: 10.1186/s13195-024-01495-8

19. Mielke MM, Evans JK, Neiberg RH, Molina-Henry DP, Marcovina SM, Johnson KC, et al. Alzheimer Disease Blood Biomarkers and Cognition Among Individuals With Diabetes and Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2025 Feb 3;8(2): e2458149. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.58149

20. Gaussoin SA, Pajewski NM, Chelune G, Cleveland ML, Crowe MG, Launer LJ, et al. Effect of intensive blood pressure control on subtypes of mild cognitive impairment and risk of progression from SPRINT study. *J Am Geriatr Soc*. 2022 May;70(5):1384-1393. doi:10.1111/jgs.17583. Epub 2021 Nov 26.

21. Lin FR, Pike JR, Albert MS, Arnold M, Burgard S, Chisolm T, et al. Hearing intervention versus health education control to reduce cognitive decline in older adults with hearing loss in the USA (ACHIEVE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Sep 2;402(10404):786-797. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01406-X

22. Vidoni ED, Morris JK, Watts A, Perry M, Clutton J, Van Sciver A, et al. Effect of aerobic exercise on amyloid accumulation in preclinical Alzheimer's: A 1-year randomized controlled trial. *PLoS One*. 2021;Jan 14;16(1):e0244893. doi:10.1371/journal.pone.0244893

23. Zhou Z, Ryan J, Tonkin AM, Zoungas S, Lacaze P, Wolfe R, et al. Association Between Triglycerides and Risk of Dementia in Community-Dwelling Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Neurology*. 2023 Nov 27;101(22):e2288-e2299. doi: 10.1212/WNL.000000000000207923. PMID: 37879942

24. Kuhn HG, Skau S, Nyberg J. A lifetime perspective on risk factors for cognitive decline with a special focus on early events. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2024 Mar 7;6:100217. doi: 10.1016/j.cccb.2024.100217