



Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia

Comorbidity in patients older than 65 years with dementia.

Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Oscar A Prado-Hernández, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez

Resumen

ANTECEDENTES: La demencia se define como la evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos.

OBJETIVO: Analizar la comorbilidad en pacientes mayores de 65 años de edad, ambulatorios, con demencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal efectuado en pacientes mayores de 65 años de edad del servicio de Geriátrica del Hospital Regional del ISSSTE en León, Guanajuato. La información se tomó de noviembre de 2016 a junio de 2017; se compararon las variables sociodemográficas y la comorbilidad entre ancianos con y sin demencia.

RESULTADOS: Se analizaron 324 pacientes, 206 (63.6%) eran mujeres, con edad media de 81.2 ± 6 años, escolaridad media de 5.2 ± 4.0 años y 45 (46.8%) estaban casados. Se documentaron 96 (42.4%) sujetos con demencia, de los que hubo mayor proporción de mujeres: 52 (54.1%) vs 91 (40.2%), $p < 0.05$. El evento vascular cerebral fue la única comorbilidad que mostró diferencia estadísticamente significativa con 22 (22.9%) vs 24 (10.6%), $p < 0.01$. Los factores asociados con demencia fueron el sexo femenino (OR 1.79; IC95%: 1.05-3.05; $p < 0.05$) y el evento vascular cerebral (OR 3.4; IC95%: 1.52-7.59; $p < 0.01$).

CONCLUSIÓN: La demencia suele ser más común en mujeres ancianas. Se asocia principalmente con eventos vasculares cerebrales, sin establecerse relación específica con el resto de las enfermedades analizadas.

PALABRAS CLAVE: Ancianos; demencia; declive cognitivo; comorbilidad.

Abstract

BACKGROUND: Dementia is defined as the evidence of a significant cognitive decline compared to the previous level of performance in one or more cognitive domains.

OBJECTIVE: To analyze the comorbidity in ambulatory patients older than 65 years with dementia.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional study was done in patients older than 65 years, taking the information from November 2016 to June 2017. Socio-demographic variables and comorbidity among elderly people with and without dementia were compared.

RESULTS: 324 patients were analyzed, 206 (63.6%) women, mean age 81.2 ± 6 years, average schooling of 5.2 ± 4.0 years, 45 (46.87%) were married. The 96 (42.4%) subjects with dementia had a higher proportion of women: 52 (54.16%) vs 91 (40.26%), $p < 0.05$. Cerebral vascular event was the only one of the comorbidities that showed a statistically significant difference with 22 (22.9%) vs 24 (10.6%), $p < 0.01$. The factors associated with dementia were female sex (OR 1.79; 95% CI: 1.05-3.05; $p < 0.05$) and cerebral vascular event (OR 3.4; 95% CI: 1.52-7.59; $p < 0.01$).

CONCLUSION: Dementia is usually more common in older women. It is associated mainly with cerebral vascular events, without establishing a specific comorbidity relationship with the rest of the diseases analyzed.

KEYWORDS: Elderly; Dementia; Cognitive decline; Comorbidity.

Servicio de Geriátrica, Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) León, Guanajuato, México.

Recibido: 2 de mayo 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Alejandro Vega Quintana
drvegaq3@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vega-Quintana A, Moreno-Cervantes CA, Prado-Hernández OA, Luna-Torres S, Torres-Gutiérrez JL. Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):848-854. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2123>



ANTECEDENTES

La demencia se define como la evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) con repercusión en la independencia del individuo y sus actividades de la vida diaria.¹ La demencia afecta en todo el mundo a cerca de 47 millones de personas, de las que alrededor de 60% vive en países de ingresos bajos y medios. Cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. La edad sigue siendo el factor de riesgo más fuerte de demencia, particularmente de la enfermedad de Alzheimer.² La incidencia de enfermedad de Alzheimer se duplica cada 10 años aproximadamente después de los 60 años de edad. En general, aproximadamente 85% de los casos de demencia son adultos de 75 años o más.³ La posibilidad de padecer demencia a los 65 años es de 5% y su prevalencia suele duplicarse cada cinco años, hasta llegar incluso a 50% en personas de 90 años o más, comportándose entonces como una verdadera epidemia en este siglo.⁴

En cuanto a demencia en México, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 se encontró prevalencia de 7.9% y del deterioro cognitivo no demencia de 7.3%. En ambos casos la frecuencia es mayor en mujeres, sujetos de mayor edad, con menor escolaridad y en residentes del área rural. Muchas enfermedades crónicas aumentan su prevalencia con la edad, claro ejemplo son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica. De acuerdo con resultados publicados recientemente en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016), la diabetes mellitus tiene prevalencia de 9.4% en la población mexicana; más de 60% de los casos corresponde a personas mayores de 60 años. La

hipertensión arterial sistémica tiene prevalencia de 25.5% en la población total, con aumento a 35% después de los 60 años de edad e incluso 62% a partir de los 70 años.⁵

Los estudios demuestran la existencia de algunas enfermedades que influyen en la evolución de etapas de deterioro cognitivo leve a demencia, como la diabetes mellitus (OR 1.65; IC95%: 1.12-2.43).⁶ El grado de afectación cognitiva es dependiente del tiempo de evolución (preexistente) y el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus, la aparición en edad avanzada es predictor de mayor deterioro cognitivo.⁷ El síndrome metabólico muestra resultados contradictorios en cuanto a su relación; sin embargo, en estudios se ha asociado con peor desempeño cognitivo en los pacientes con demencia, pero no como factor de su aparición (HR 0.5; IC95%: 0.1-2.4).⁸ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha relacionado como factor predisponente de demencia con HR de 1.74 (IC95%: 1.55-1.96) en estudios observacionales.⁹ La osteoporosis se ha relacionado en estudios retrospectivos de cohorte mostrando un HR de 1.46 (IC95%: 1.37-1.56; $p = 0.001$) para la aparición de demencia.¹⁰ En algunos estudios el hipotiroidismo clínico y subclínico no se ha asociado con deterioro cognitivo leve,^{11,12} a pesar de que previamente se han relacionado las concentraciones de TSH elevadas con demencia.¹³ Las enfermedades cardíacas se han asociado con aumento en el riesgo de demencia, específicamente la fibrilación auricular de aparición a edad avanzada (HR 2.61; IC95%: 1.05-6.47; $p = 0.039$), valores similares se reportan respecto a insuficiencia cardíaca de diagnóstico tardío (HR 1.40; 1.01-1.93; $p = 0.041$).¹⁴

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de demencia y su asociación con comorbilidad en pacientes mayores de 65 años de edad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, efectuado en pacientes mayores de 65 años de edad del servicio de Geriatría del Hospital Regional del ISSSTE en León, Guanajuato, tomando la información del expediente clínico entre noviembre de 2016 y junio de 2017. Las comorbilidades incluidas fueron: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotiroidismo, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, dislipidemia, enfermedad renal crónica y osteoporosis. Se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para las variables cualitativas y cuantitativas de acuerdo con su naturaleza, para comparar comorbilidad en los pacientes con diagnóstico de demencia y sin demencia. Se determinó como significativo un valor de p menor a 0.05. Las variables cualitativas con significación estadística se sometieron a un análisis de regresión logística para establecer su asociación con demencia. Se utilizó paquete estadístico SPSS 21.

RESULTADOS

Se incluyeron 324 pacientes, 206 (63.6%) eran mujeres; la media de edad fue de 81.2 ± 6 años, con escolaridad media de 5.2 ± 4.0 años y 45 (46.8%) estaban casados. Se documentaron 96 pacientes con demencia clasificados con las siguientes causas: 43 (44.8%) demencia tipo Alzheimer, 27 (28.1%) origen vascular, 19 (19.8%) mixtos, 4 (4.2%) asociados con enfermedad de Parkinson y 3 (3.1%) de tipo frontotemporal (**Figura 1**). Las principales causas de comorbilidad en los pacientes fueron: hipertensión arterial: 242 (74.6%), diabetes mellitus: 120 (37%), hipotiroidismo: 65 (20%), osteoporosis: 58 (17.9%), insuficiencia cardiaca congestiva 50 (15.4%), enfermedad vascular cerebral 46 (14.1%) y enfermedad renal crónica: 49 (5.1%). Las comorbilidades más comunes en los pacien-

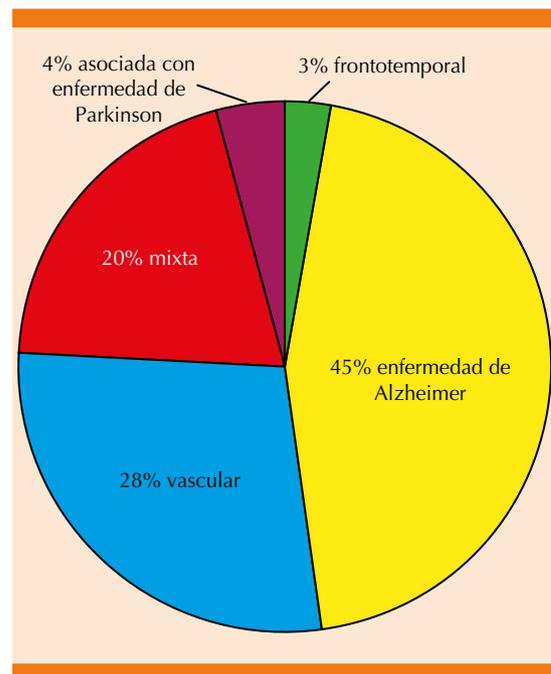


Figura 1. Tipos de demencia.

tes con demencia fueron: hipertensión arterial sistémica (67.7%), diabetes mellitus (37.5%) e hipotiroidismo (23.95%). En comparación con los sujetos sin diagnóstico de demencia encontramos las mismas enfermedades como las prevalentes: hipertensión arterial sistémica: 177 (78.3%), diabetes mellitus: 84 (37.1%) e hipotiroidismo: 42 (18.5%).

Los 96 sujetos (42.4%) con demencia mostraron mayor proporción de mujeres en comparación con los sujetos sin demencia: 52 (54.1%) vs 91 (40.2%), $p = 0.04$; enfermedad vascular cerebral: 22 (22.9%) vs 24 (10.6%), $p = 0.005$. El resto de las enfermedades no mostró diferencia estadísticamente significativa (**Cuadro 1**).

De acuerdo con el análisis de regresión logística los factores asociados con demencia fueron el sexo femenino (OR 1.79; IC95%: 1.05-3.05; $p = 0.041$) y el evento vascular cerebral (OR 3.4; IC95%: 1.52-7.59; $p = 0.005$). **Cuadro 2**

**Cuadro 1.** Diferencias entre sujetos con y sin demencia

	Con demencia n = 96	Sin demencia n = 226	Valor p
Edad, media \pm DE	82.6 \pm 7.4	81.1 \pm 6.9	0.10
Mujeres, núm. (%)	52 (54.1)	91 (40.2)	< 0.05
Casados, núm. (%)	45 (46.8)	94 (41.5)	0.547
Escolaridad en años, media \pm DE	5.2 \pm 4.0	5.9 \pm 4.9	0.28
Diabetes mellitus, núm. (%)	36 (37.5)	84 (37.1)	0.52
HAS, núm. (%)	65 (67.7)	177 (78.3)	0.69
Dislipidemia, núm. (%)	14 (14.5)	21 (9.2)	0.172
Hipotiroidismo, núm. (%)	23 (23.9)	42 (18.5)	0.287
Insuficiencia cardíaca, núm. (%)	17 (17.7)	33 (14.6)	0.26
Infarto agudo de miocardio, núm. (%)	9 (9.3)	24 (10.6)	0.84
Cardiopatía isquémica, núm. (%)	12 (12.5)	30 (15.7)	0.48
Enfermedad renal crónica, núm. (%)	10 (10.4)	39 (17.2)	0.244
Evento vascular cerebral, núm. (%)	22 (22.9)	24 (10.6)	<0.01
Osteoporosis, núm. (%)	19 (19.7)	39 (17.2)	0.543
EPOC, núm. (%)	17 (17.7)	32 (14.1)	0.32

HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuadro 2. Análisis de regresión logística. Factores asociados con demencia

	Razón de momios	Intervalo de confianza a 95%	Valor p
Evento vascular cerebral	3.4	1.52-7.59	< 0.01
Sexo femenino	1.79	1.05-3.05	< 0.05

DISCUSIÓN

En el estudio se observó prevalencia de 29.8% de casos con demencia; al comparar con estudios que analizaron la prevalencia en servicios de geriatría en pacientes ambulatorios, encontramos un estudio realizado por Ibarra y colaboradores,¹⁵ efectuado en la ciudad de Monterrey, donde refieren prevalencia de trastorno cognitivo de 24%, similar a lo registrado en este estudio. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 se halló prevalencia de demencia de 7.9% y de deterioro cognitivo

no demencia de 7.3%. En ambos casos la frecuencia es mayor en mujeres, sujetos de mayor edad, con menor escolaridad y en residentes del área rural;¹⁶ la frecuencia mayor en mujeres y la relación de la edad coinciden con lo encontrado en este estudio.

Los principales padecimientos en la población de adultos mayores en México son hipertensión (40%), diabetes (24%) e hipercolesterolemia (20%),¹⁶ lo que contrasta con lo encontrado en la población de este estudio con 74.9% de hipertensión, 37% de diabetes mellitus y 10.8%

de hipercolesterolemia. La prevalencia de hipertensión y diabetes mellitus en esta población fue mayor, casi el doble de la primera; la prevalencia de hipercolesterolemia es menor casi en 50%.

La prevalencia de demencia de 29.8% comparada con 7.9% en todo el mundo¹⁶ es atribuible a que el estudio se realizó en un centro de referencia y un motivo frecuente de envío es la queja subjetiva de memoria. Otro factor relacionado con la elevada prevalencia es la edad promedio de los pacientes de 80 años.

La tasa de incidencia específica de sexo general es más alta en mujeres que en hombres ($p < 0.009$), según lo reportado por Mejía-Arango y colaboradores.¹⁷ Sin embargo, esta diferencia sólo es evidente en el grupo de mujeres de 60 a 69 años de edad ($p < 0.04$). En los otros grupos, las tasas de incidencia no difieren ($p = 0.56$ y $p = 0.86$).¹⁷ Esto coincide con nuestros resultados en forma general con mayor incidencia en mujeres. En este mismo estudio las condiciones sociodemográficas, como sexo, edad, educación y tipo de localidad tuvieron efecto significativo: sexo femenino (OR 1.27; IC95%: 1.12-1.43); edad de 70 a 79 años (OR 1.31; IC95%: 1.14-1.50), niveles de educación: ninguno (OR 2.04; IC95%: 1.67-2.48) y de 1 a 6 años (OR 1.81; IC95%: 1.52-2.15) y localidad rural (OR 1.28; IC95%: 1.13-1.45), de lo que sólo coincide con lo encontrado en nuestro estudio el sexo femenino con OR 1.79 (IC95%: 1.05-3.05) y $p = 0.04$. Esto puede explicarse porque, como en muchos otros países, el envejecimiento en México tiene predominio femenino (el índice de feminidad total en México es de 113.7, es decir, hay 113 mujeres mayores de 60 años por cada 100 hombres de la misma edad), las mujeres alcanzan mayor longevidad, con mayor prevalencia de enfermedades, entre ellas demencia.¹⁸ Existen factores modificables que no se analizaron, algunos por la complejidad que implican y otros por no ser el objetivo del estudio, pero

que de igual forma deben considerarse, éstos son: tabaquismo, consumo de alcohol, cafeína, antioxidantes y ácidos grasos ω -3, realización de actividad física y concentraciones de homocisteína. Algunos estudios atribuyen riesgo específico al nivel educativo bajo (RR = 1.99; IC95%: 1.30-3.04), homocisteína elevada (RR = 1.93; IC95%: 1.50-2.49) y tabaquismo vigente (RR = 1.37, IC95%: 1.23-1.52), mientras indican como efectos protectores a la realización de mayor actividad física y consumo de ácidos grasos ω -3.¹⁹ En otros estudios se estima que aproximadamente 35% de los casos de demencia son atribuibles a la combinación de nueve factores de riesgo potencialmente modificables: bajo nivel educativo, hipertensión de mediana edad, obesidad de mediana edad, pérdida de audición, depresión en etapa tardía de la vida, diabetes, inactividad física, fumar y el aislamiento social.²⁰

En algunos estudios se relaciona a la diabetes mellitus con aumento en el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer en personas que ya padecen deterioro cognitivo leve amnésico y de aumentar el riesgo de demencia por cualquier causa en las personas con deterioro cognitivo leve no amnésico (OR, 1.65; IC95%: 1.12-2.43).²¹

En el estudio de Peila y su grupo se relaciona a la diabetes mellitus con la aparición de demencia (RR 1.5 [IC95%: 1.01-2.2]), enfermedad de Alzheimer (1.8 [1.1-2.9]) y demencia vascular (2.3 [1.1-5.0]).²² En este estudio no encontramos asociación, tomando en cuenta que la diabetes mellitus es un trastorno metabólico complejo concomitante con otros factores de riesgo, como hipertensión y enfermedad vascular aterosclerótica, al igual que con factores demográficos modificables, todo esto puede favorecer la asociación entre diabetes y demencia; desafortunadamente los datos epidemiológicos carecen de detalles suficientes para identificarlos y analizarlos.²³



La hipertensión arterial se ha vinculado con aumento de aproximadamente 1.5 veces el riesgo relativo de demencia, especialmente cuando está presente a edades tempranas.²⁴ Es probable que la hipertensión incremente el riesgo de demencia en parte por aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular y demencia por infarto múltiple,²⁵ lo que cobra importancia al no encontrar en nuestro estudio relación con hipertensión arterial, pero sí con eventos vasculares cerebrales.

El síndrome metabólico se ha relacionado con mayor riesgo de demencia en personas con deterioro cognitivo leve amnésico y no amnésico.²⁶ Si bien existen algunas pruebas que vinculan el síndrome metabólico y la demencia, los estudios longitudinales de cohortes han tenido resultados mixtos. En un estudio francés, el síndrome metabólico se asoció con un modesto aumento en el riesgo de deterioro cognitivo; manifestado como un declive en el puntaje de pruebas como minimal (HR = 1.22 [1.08-1.37]; p = 0.001), mas no con el diagnóstico de demencia,²⁶ la no correlación se demostró en este estudio coincidiendo con lo mixto de los resultados reportados en la bibliografía.

La enfermedad vascular cerebral se ha vinculado con deterioro cognitivo, al tener prevalencia de 10% de demencia posterior al primer evento y con 33% en enfermedad vascular cerebral recurrente. La fuerte asociación de demencia posapoplejía y con múltiples ictus destaca el papel causal central del propio accidente cerebrovascular en oposición a los factores de riesgo vascular subyacentes (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico) y, por tanto, el efecto probable de reducir el riesgo de demencia con el cuidado óptimo del accidente cerebrovascular en su fase aguda y con la prevención secundaria.²⁷ Esto último es respaldado por lo encontrado en este estudio porque a pesar de no mostrar relación entre demencia y el resto de las enfermedades

mencionadas, se encontró asociación con evento vascular cerebral de OR 3.4 (IC95%: 1.52-7.59) p = 0.005.

Este trabajo tiene algunas debilidades; el diseño transversal sólo permite encontrar las asociaciones entre demencia y comorbilidad u otros factores sociodemográficos, pero no es posible establecer causalidad o temporalidad en la aparición de los padecimientos. Los diferentes tipos de demencia pueden variar en su relación con las comorbilidades analizadas. El tiempo de recolección de los datos fue de sólo ocho meses, por lo que la extensión del trabajo a mayor tiempo y mayor número de pacientes puede fortalecer los resultados obtenidos. Un diseño longitudinal podría determinar con mayor certeza el riesgo entre demencia y otros factores para esclarecer si ésta es consecuencia de algunas enfermedades concomitantes. Sin embargo, consideramos que este estudio también tiene algunas fortalezas; la cantidad de pacientes (n = 322) y la edad promedio observada se asemejan a las de otros trabajos publicados internacionalmente y de países con mayor desarrollo y avance científico.

REFERENCIAS

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5a ed. (DSM-5), Asociación Americana de Psiquiatría, 2014;602-615.
2. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia* 2017;32:523-532.
3. Carone M, Asgharian M, Jewell NP. Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *J Am Stat Assoc* 2014;109(505):24-35.
4. Abizanda P, Rodríguez L. Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 1ª ed. Madrid: Elsevier, 2015;478-482.
5. Hernández Ávila M, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Cuevas Nasu L, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSANUT.pdf>.

6. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. 2015;172:323-334.
7. Rajan KB, Arvanitakis Z, Lynch EB, McAninch EA, et al. Cognitive decline following incident and preexisting diabetes mellitus in a population sample. *Neurology* 2016;87(16):1681-1687.
8. Exalto LG, Van Der Flier WM, Van Boheemen CJ, Kappelle LJ, et al. The metabolic syndrome in a memory clinic population: relation with clinical profile and prognosis. *J Neurological Sci* 2015;351(1):18-23.
9. Kuang MM, Ming L, Chung HH, Shian CK, Chin K, Chung YL. Increased risk of dementia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(23):2-8.
10. Chang KH, Chung CJ, Lin CL, Sung FC, Wu TN, Kao CH. Increased risk of dementia in patients with osteoporosis: a population-based retrospective cohort analysis. *Age (Dordr)* 2014;36(2):967-975.
11. Parsaik AK, Singh B, Roberts RO, Pankratz S, et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol* 2014;71(2):201-207.
12. Yamamoto N, Ishizawa K, Ishikawa M, Yamanaka G, et al. Cognitive function with subclinical hypothyroidism in elderly people without dementia: one year follow up. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(1):164-165.
13. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996;40(8):714-725.
14. Rusanen M, Kivipelto M, Levälähti E, Laatikainen T, et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2014;42(1):183-191.
15. Ibarra L, Villarreal J, Salinas R. Capacidad cognitiva de los pacientes de un servicio geriátrico ambulatorio en Monterrey, México. *Med Univer* 2006;8(31):84-87.
16. Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo K. M, Acosta-Castillo I, y col. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Públ Méx* 2013;55:S323-S331.
17. Mejía-Arango S, Gutiérrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health* 2011;23(7):1050-1074.
18. Corona T. *La mujer y la Salud en Mexico*. 1ª ed. México: Corona Vázquez, 2014; 241-257.
19. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14(1):643.
20. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390(10113):2673-2734.
21. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014;82(4):317-325.
22. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. *Diabetes* 2002;51(4):1256-1262.
23. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5(1):64-74.
24. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1246-1254.
25. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1325-1330.
26. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders The Three-City Study. *Neurology* 2011;76:518-525.
27. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2008;8(11):1006-1018.