

Factores vasculares y enfermedad de Alzheimer

Rodríguez Valdés René,¹ Álvarez Amador Alfredo,² Aguilar Fabrè Liane³

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa que se caracteriza por una pérdida lenta y progresiva de las habilidades mentales. Clínicamente es difícil diferenciarla de la demencia vascular, pues en ambas patologías hay un incremento de la proteína tau y disminución de ApoE en el líquido cefalorraquídeo, entre otras similitudes. Investigaciones recientes también hablan de una asociación entre el Alzheimer y la hipertensión arterial. Ruitenberg demostró que en pacientes con diagnóstico de hipertensión, ésta precede en aproximadamente 10 años al diagnóstico de Alzheimer. Esta enfermedad también se asocia con niveles altos de colesterol en la sangre y con la diabetes mellitus, pues ésta puede ser un factor de riesgo para la EA. Asimismo, el infarto del miocardio ha sido asociado con el incremento de la cantidad de placas seniles y la incidencia de la EA en mujeres. Otros factores asociados a la EA son los bajos niveles de la proteína ApoE, y el tabaquismo, aunque la relación con este último no está bien dilucidada.

Palabras clave: Alzheimer, demencia vascular, proteína tau, hipertensión arterial, líquido cefalorraquídeo, colesterol, infarto del miocardio.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 225-230

Vascular factors and Alzheimer's disease

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative dementia characterized by a slow and progressive loss of the mental abilities. Clinically it is difficult to differentiate from vascular dementia, since in both pathologies there is an increase of Tau protein and diminution of ApoE in cerebrospinal liquid, among other similarities. Recent investigations also talk about an association between Alzheimer and arterial hypertension. Ruitenberg demonstrated that in patients with hypertension diagnosis, it precedes in approximately 10 years the Alzheimer's diagnosis. This disease also is associated with high cholesterol levels in blood and diabetes mellitus, because it can be a risk factor for AD. Also, myocardial infarction has been associated with increase of the amount of senile plates and the incidence of the AD in women. Other factors associated to AD are low levels of ApoE protein, and tabaquism, although the relation with this, is not well explained.

Key words: Alzheimer's disease, vascular dementia, Tau protein, arterial hypertension, cerebrospinal liquid, cholesterol, myocardial infarction.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 225-230

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es considerada la forma más común de demencia. Es una demencia degenerativa primaria con un inicio insidioso, caracterizada por una pérdida lenta y progresiva

de las habilidades mentales. La pérdida de memoria es el síntoma más típico, con aparición tardía de trastornos del lenguaje, de las habilidades visoespaciales, las funciones ejecutivas y conductuales.

Desde el punto de vista neuropatológico, la EA se caracteriza por una marcada degeneración neuronal, sináptica y la presencia de extensas placas seniles (PS) y ovillos neurofibrilares (ON) en las neuronas de regiones específicas del cerebro.

Los criterios de NINDS-ADRDA¹ establecen que el diagnóstico clínico de EA probable requiere la ausencia de enfermedad sistémica u otra enfermedad cerebral que pudiese por sí sola causar demencia. No existen criterios acerca de cómo diagnosticar EA probable cuando existe enfermedad cerebro vascular (ECV) concomitante, de esta manera el diagnóstico de demencia vascular (DV) suele frecuentemente ser planteado si el paciente tiene una historia de ECV. Esto naturalmente conlleva a una asociación

1. Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Departamento de Neurofisiología Clínica. Centro de Neurociencias de Cuba.

2. Investigador Titular. Departamento de Neurofisiología Clínica. Centro de Neurociencias de Cuba.

3. Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Juan Manuel Márquez.

Correspondencia: Dr. René Rodríguez Valdés
Departamento de Neurofisiología Clínica.

Centro de Neurociencias de Cuba.

Av. 25 y 158. No 15202. Cubanacán, Playa.

C. Habana, Cuba.

Tel.: (537) 208 3991

Fax: (537) 208 6707

Correo electrónico: rene@cneuro.edu.cu

epidemiológica negativa entre EA y factores de riesgo cerebro vasculares, y una asociación positiva entre estos factores y la DV. Sin embargo, evidencias experimentales y epidemiológicas recientes sugieren que existen varias razones para comenzar a considerar diversos factores vasculares en la iniciación, promoción y progresión de la EA. A continuación se consideran en primer lugar la coexistencia de EA y demencia vascular, en segundo término el rol de algunos factores de riesgo cerebro vasculares que en estudios epidemiológicos aparecen asociados a la EA.

Coexistencia de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular

Las limitaciones en los criterios diagnósticos pueden hacer clínicamente difícil la diferenciación entre EA y DV, debido a que en ocasiones presentan sintomatologías similares.²⁻⁴ La EA puede tener una evolución atípica con síntomas neurológicos focales, inicio abrupto y un posterior deterioro gradual lo cual sugiere DV.⁵ De manera alternativa, la DV puede clínicamente simular una EA y presentarse con un inicio insidioso y un curso lentamente progresivo, sin signos neurológicos focales o ausencia de evidencias de infartos en estudios imagenológicos cerebrales.^{2,5}

Además de lo anteriormente planteado, una serie de marcadores biológicos para EA como el incremento de la proteína tau⁶ y la disminución de los niveles de apolipoproteína E (ApoE)⁴ en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pueden ser observados también en la DV; marcadores de patología cerebro vascular como un incremento en la relación de albúmina en LCR y la sangre son, en ocasiones, hallados en la EA, a pesar de que en esta patología es característica la relación contraria.⁶

Estudios neuropatológicos recientes han reportado una proporción elevada de individuos que reúnen los criterios de EA y exhiben además lesiones significativas de tipo cerebro vasculares,⁷⁻⁹ de igual modo una proporción considerable de individuos de la población general reúne los criterios clínicos para el diagnóstico tanto de EA probable (utilizando NINDS-ADRDA) y/o DV probable (utilizando NINDS-AIREN).^{10,11}

Se conoce que el infarto cerebral es una causa común de debut de una DV en individuos de edad avanzada, y aunque ésta puede ser la causa primaria de la demencia en un individuo, a su vez puede ser el evento culminante que sobrepase la capacidad compensatoria de un cerebro comprometido desde el punto de vista anatomopatológico con una EA. En el estudio de Num¹² se reportó que la ECV incrementa la posibilidad de que mujeres con lesiones en su cerebro compatibles con EA, expresen el

síndrome demencial. Esta mezcla de patologías puede ser una razón por la cual el uso de diferentes criterios diagnósticos para la DV y la EA pueden traer consigo diferencias sustanciales en la proporción de individuos dementes diagnosticados con una o la otra.^{2,13,14} Individuos que desarrollan demencias después de un infarto cerebral en ocasiones tienen factores de riesgo similares a aquéllos encontrados en la EA, como edad avanzada, bajo nivel educacional, historia familiar de demencia y la presencia de atrofia cerebral en estudios imagenológicos.¹⁵ El hecho de que no siempre después de un infarto cerebral se produzca una DV, hace pensar que la demencia postinfarto cerebral es una mezcla de las consecuencias directas del infarto cerebral, la patología preexistente de EA y el proceso de envejecimiento.¹⁶

Por otra parte, algunos individuos cognitivamente normales presentan numerosos signos histopatológicos de EA en su cerebro, de los cuales sólo un pequeño grupo de estos sujetos cognitivamente normales está completamente libre de dichos signos histopatológicos. Como ya se mencionó, observaciones similares han sido hechas en pacientes con DV. Por el contrario, sólo pequeños cambios neuropatológicos han sido encontrados en algunos pacientes clínicamente característicos de DV o EA.³

Ferrucci¹⁷ encontró que individuos sin infartos previos y capacidades cognitivas muy bajas, tienen un riesgo mayor de desarrollar infartos cerebrales que individuos con capacidades cognitivas normales. Zhu¹⁸ concluyó que tanto el trastorno cognitivo leve como la demencia ligera estuvieron asociados con un incremento en la incidencia de nuevos infartos cerebrales, aunque la demencia ligera y el trastorno cognitivo pueden ser una manifestación clínicamente irreconocible del infarto cerebral silente. Esto ha sugerido que individuos con EA pueden tener un riesgo mayor de sufrir ECV o infarto cerebral.

La investigación de tipo prospectivo poblacional realizada en Rotterdam¹⁹ encontró que las personas con infarto cerebral silente tenían el doble de posibilidad de desarrollar demencia; además las personas que desde el inicio de la investigación tenían el doble de riesgo de desarrollar demencia, presentaron un deterioro cognitivo más acelerado que aquéllos que no lo presentaban; esto se aceleró aún más en aquéllos que posterior a su evaluación inicial presentaron nuevos infartos cerebrales ya sea silentes o sintomáticos, los cuales afectaban su funcionamiento cognitivo.¹⁹ Los infartos cerebrales silentes son comúnmente asociados con hipertensión arterial, fibrilación auricular y envejecimiento, todos factores de riesgo para la EA.²⁰

Estos hallazgos sugieren que la enfermedad de Alzheimer y DV pueden en ocasiones coexistir, es decir, tienen una patología mixta.¹¹

FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y EA

Hipertensión arterial (HTA)

Trabajos recientes sugieren la existencia de una asociación entre EA y HTA. El primer reporte de un estudio longitudinal mostró que tanto la tensión arterial (TA) sistólica como diastólica elevadas preceden de 10 a 15 años el inicio clínico de la EA, y que además el riesgo de desarrollar demencia entre los 80 y los 85 años se incrementa con el aumento de la TA a la edad de 70 años.²¹ Estos hallazgos fueron luego confirmados por los resultados de Launer y cols.,²² quienes encontraron que una tensión arterial sistólica por encima de 160 mm Hg o diastólica por encima de 90 mm Hg correlacionó con el diagnóstico de EA o DV 20 a 26 años después. Esta asociación fue mucho mayor entre aquéllos que nunca recibieron tratamiento sistemático para su HTA. Por otra parte, Ruitenberg²³ demostró que en pacientes con diagnóstico de HTA, la misma precede en aproximadamente 10 años al diagnóstico de EA. Kivipelto,²⁴ en Finlandia, planteó que la tensión arterial sistólica por encima de 160 mm Hg en la edad media de la vida antecedió al diagnóstico de EA en 20 años. Todos estos hallazgos sugieren que la HTA constituye un factor de riesgo que aparece décadas antes del inicio de la enfermedad.

Anatomopatológicamente la HTA ha sido asociada con la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, ambos considerados marcadores biológicos de la EA. Petrovich,²⁵ en la investigación de Honolulu-Asia, plantea que la tensión arterial sistólica elevada en la edad media de la vida por encima de 160 mm Hg, estuvo asociada con una disminución del peso del cerebro y con gran número de PS en neocorteza e hipocampo; y la elevación de la tensión arterial diastólica por encima de 90 mm Hg se asoció con un mayor número de ON en hipocampo. Este incremento en las placas seniles y los ovillos neurofibrilares ha sido observado en cerebros de pacientes no dementes e hipertensos desde la edad media de la vida.²⁶

Otros investigadores plantean que la TA declina con el incremento de la severidad de la EA.^{27,28} Sin embargo, otros estudios plantean una relación inversa entre la tensión arterial elevada y EA.^{27,29} Algunos han encontrado una asociación entre la prevalencia y la incidencia de EA y los bajos niveles de tensión arterial.^{23,27,30,31}

Esta aparente contradicción ha sido explicada por Skoog y cols.,³¹ quienes encontraron una alta proporción de individuos en los cuales las cifras de tensión arterial disminuyeron en los años previos al diagnóstico de EA, aun cuando la TA estuvo elevada años antes del inicio del declinar en los valores de la tensión arterial. Se ha planteado que

esta disminución se debe a las lesiones cerebrales encontradas en el hipotálamo, la amígdala, la corteza insular, la corteza prefrontal medial, el *locus ceruleus*, puente y médula oblongada involucrados en la regulación central de la presión sanguínea, algunas de las cuales son afectadas en la EA.³¹

Aunque la disminución en la TA es probablemente un proceso secundario a la EA, el espectro de lesiones neuronales isquémicas y la pérdida de mielina en la sustancia blanca,²⁸ pueden ocurrir cuando la hipotensión sistémica se acompaña de una reducción del flujo sanguíneo cerebral con el consiguiente desarrollo progresivo de hipoperfusión cerebral;³² lo cual ha sugerido que la hipotensión arterial también interviene en la patogénesis de la EA.

Niveles de colesterol en la sangre

La elevación del colesterol en la sangre, particularmente la porción transportada por lipoproteínas de baja densidad, está ligada a la aterosclerosis y se encuentra también elevada en ocasiones en individuos con hipertensión arterial. Algunas evidencias sugieren que el efecto del alelo ApoE $\epsilon 4$ para el desarrollo de EA puede ser parcialmente mediado a través de altos niveles séricos de colesterol. Dos estudios poblacionales desarrollados en Finlandia reportaron que individuos con EA tuvieron niveles elevados de colesterol 15-30 años antes del inicio de la enfermedad,^{24,33} y que el colesterol localizado en la corteza cerebral es incrementado tanto por enfermedad coronaria como por la EA. Una dieta rica en colesterol trae como resultado un incremento en la intensidad de la inmunorreactividad de la ApoE en las neuronas,²⁶ lo cual hace pensar que los niveles elevados de colesterol circulando en la sangre pueden traer como resultado un incremento de sus niveles en el cerebro.

Diabetes mellitus (DM)

La DM pudiese ser un factor de riesgo para la EA. En el estudio de Róterdam se reportó una asociación entre DM y EA,³⁴ que aumentaba al doble después de dos años de seguimiento la DM.³⁵ De manera notable el elevado riesgo encontrado en ambos trabajos fue observado entre pacientes tratados con insulina. La DM tipo 2 estuvo también asociada con incremento de la incidencia de EA en la base de datos médica de Rochester.³⁶ Curb,³⁷ en su investigación de envejecimiento, no encontró asociación entre EA y la presencia de DM 25 o 15 años antes del diagnóstico de EA. Una asociación significativa fue, sin embargo, encontrada entre la prueba de tolerancia a la glucosa al inicio de la investigación y la incidencia de DV.

Los mecanismos biológicos subyacentes en la relación entre DM y EA son variados. La diabetes

mellitus se asocia con cambios en la barrera hematoencefálica y con la función transportadora de los pequeños vasos cerebrales.³⁸ La DM produce alteraciones en el estrés oxidativo cuyos productos se depositan en los tejidos, contribuyendo a las complicaciones microvasculares del diabético.³⁹ La disfunción del SNC en la diabetes puede ser mediada también por otras condiciones relacionadas con la misma como son: la HTA, obesidad, disminución de la circulación periférica, isquemia, uremia, neuropatía autonómica y periférica, el uso de múltiples drogas, cambios neuroendocrinos o neuroquímicos y la consecuencia de la hiper o hipoglucemia, hiperinsulinemia y cetoacidosis.³⁸

Enfermedad (coronaria) cardíaca y aterosclerosis

El infarto del miocardio ha sido asociado con el incremento de la cantidad de placas seniles y la incidencia de la EA en mujeres.⁴⁰ La fibrilación auricular⁴¹ y la aterosclerosis generalizada⁴² han sido también relacionadas con EA. La fibrilación auricular y la aterosclerosis carotídea^{43,44} han sido relacionadas con lesiones de sustancia blanca e infartos silentes, los cuales, se ha planteado, son importantes en la patogénesis de la EA²⁰ pudiendo contribuir a las alteraciones de la función cognitiva y de la perfusión cerebral. Esta asociación puede ser mediada además por niveles elevados de colesterol y HTA; ambos factores de riesgo tanto del infarto de miocardio como de la aterosclerosis.

Apolipoproteína E

La ApoE juega un rol importante tanto en la enfermedad vascular como en la EA. La ApoE es una proteína que se encuentra sobre la superficie de varias lipoproteínas plasmáticas, siendo esencial para el transporte y redistribución de los lípidos,⁴⁵ principalmente triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad y colesterol. Una propiedad importante de la ApoE es su capacidad para mediar la unión de estas lipoproteínas a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LBD). Las LBD son el principal transportador de colesterol en la sangre y es considerado el más aterogénico de las lipoproteínas en plasma,⁴⁵ así como el más estrechamente asociado con enfermedad de las arterias coronarias.⁴⁶ Se ha planteado que la ApoE juega un papel importante en la respuesta al daño de la pared arterial, y de este modo en la progresión y regresión de las lesiones ateroscleróticas. El gen codificador de la lipoproteína ApoE es polimórfico para tres alelos diferentes. El alelo $\epsilon 4$ de la ApoE es un gen de susceptibilidad establecida para la EA,⁴⁷ las enfermedades de las arterias coronarias y la aterosclerosis.⁴⁸⁻⁵⁰ De manera inte-

resante ha sido reportada la existencia de una interacción entre el genotipo ApoE $\epsilon 4$, la aterosclerosis generalizada,⁴² la presencia de lesiones isquémicas de sustancia blanca²⁸ y el incremento del riesgo de EA. La ApoE está presente también en el cerebro donde, se sabe, tiene una función reparadora general. Por lo cual, bajos niveles de ApoE pueden resultar en una disminución de su función reparadora en el cerebro, incrementando el riesgo de daño neuronal. Este último aspecto ha sido planteado además por De Leeuw y colaboradores,⁵¹ quienes encontraron que portadores de ApoE $\epsilon 4$ tienen un riesgo aumentado de presentar lesiones isquémicas de sustancia blanca si sufren además de HTA.

Tabaquismo

Fumar es un fuerte factor de riesgo para diferentes aspectos de la enfermedad vascular como HTA, aterosclerosis, enfermedad coronaria y diabetes mellitus. A pesar de las recientes asociaciones encontradas entre los factores vasculares y la EA, la relación entre fumar y EA no está clara. Una correlación inversa fue encontrada por Graves y Van Duijn en 1991.^{52,53} El estudio poblacional de Róterdam mostró, por el contrario, que fumar incrementa la incidencia de demencia y de EA.⁵⁴ Un análisis realizado en cuatro investigaciones prospectivas en poblaciones europeas en individuos de 65 años o más, demostró que fumar puede ser un factor de riesgo para la EA. Sin embargo, otras publicaciones de seguimiento no han replicado esta asociación. Aunque el aumento del riesgo de EA entre fumadores pudiese estar relacionado con factores vasculares, también se ha planteado que el hábito de fumar incrementa la densidad de receptores nicotínicos colinérgicos en el cerebro, lo cual pudiese contribuir a disminuir el riesgo de desarrollar EA teniendo en cuenta que en la EA existe un déficit de receptores nicotínicos.⁵³ En 1998, Ott⁵⁴ planteó que el riesgo asociado al hábito de fumar puede depender de la susceptibilidad genética, debido a que ellos encontraron un incremento de la incidencia de demencia y EA entre individuos sin ApoE $\epsilon 4$. No obstante, los mecanismos por los cuales fumar pudiera prevenir o incrementar el riesgo de sufrir EA no están aún bien dilucidados.

Está claro que existe una asociación entre EA y factores vasculares, y el mecanismo exacto es discutido en la actualidad. Sin embargo, como hemos planteado, los factores vasculares pueden estimular la EA y ésta a su vez estimular trastornos vasculares; existen mecanismos biológicos similares que se han invocado tanto en la patogénesis de la enfermedad vascular como en la EA.

REFERENCIAS

1. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman-Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's diseases: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of health and Human Services Task Forces on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
2. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85 years old. *N Engl J Med* 1993; 328: 153-8.
3. Skoog I, Palmertz B, Andreasson LA. The prevalence of white matter lesions on computed tomography of the brain in demented and non-demented 85 years olds. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7: 169-75.
4. Skoog I. Assessment of hypertensive organ damage. In L Hanson W, Birkenhäger eds. *Handbook of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1997: 303-31.
5. Fischer P, Gatterer G, Marterer A, Simanyi M, Danelczyk W. Course characteristic in the differentiation of dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990; 81: 551-3.
6. Skoog I, Vallin A, Fredman P, Hesse C, Aevansson O, Karlsson I, Gottfries CG, Blennow K. A population study on blood brain barrier function in 85 years olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 1998; 50: 966-71.
7. Nagy ZS, Esiri MM, Joachim C, Jobst KA, Morris JH, King EM, et al. Comparison of pathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dis Assoc Disord* 1998; 12: 182-9.
8. Heyman A, Fillenbaun GG, Welsh-Bohmer K, Gearing M, Mirra S, Mohs R, et al. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease. CERAD, part XVIII. *Neurology* 1998; 51: 159-62.
9. Kudo T, Imaizumi K, Tanimukai H, Katayama T, Sato N, Nakamura Y. Are cerebrovascular factors involved in Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging* 2000; 21: 215-24.
10. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
11. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiat* 1999; 174: 45-50.
12. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and clinical expression of Alzheimer's disease. *The Num Study JAMA* 1997; 277: 813-17.
13. Amar K, Wilcock G, Scoot. The diagnosis of vascular dementia in the light of the new criteria. *Age Ageing* 1996; 25: 51-5.
14. Weterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996; 27: 30-6.
15. Skoog I, Andersson LA, Landahl S, Lernfelt B. A population-based study on blood pressure and brain atrophy. *Hypertension* 1998; 32: 404-9.
16. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *Journal of Neurology* 1997; 244: 135-42.
17. Ferruci L, Guralnik J, Salive M, Pahor M, Corti MC, Baroni A, et al. Cognitive impairment and risk of stroke in the older population. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 237-41.
18. Zhu L, Fratiglioni L, Guo B, Winblad M, Viitanen M. Incidence of stroke in relation to cognitive function and dementia in the Kungsholmen Project. *Neurology* 2000; 54: 2104-07.
19. Vermeer SE. Silent brain infarct and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1215-22.
20. De la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma and dialectics. *Lancet Neurol* 2004; 3: 184-90.
21. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson L, Nilsson L, et al. 15 years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
22. Launer LJ, Ross GW, Petrovich H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 49-55.
23. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevansson O, Witterman JC, Lernfelt B, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H 70 study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 33-9.
24. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's diseases in later life: longitudinal population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-51.
25. Petrovich H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles and brain weight at death: The HAAS. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 57-62.
26. Sparks DL, Slacheff SW, Liu H, Lamders TM, Coyne CM, Hunsaker JC. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non demented individuals with hypertension. *J Neurol Sci* 1995; 131: 162-69.
27. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people. *Brit Med J* 1996; 312: 805-8.
28. Skoog I. Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 2-9.
29. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and over: relation of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999; 56: 991-6.
30. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Glynn RJ, Evans DA. The cross-sectional association between blood pressure and Alzheimer's disease in a biracial community population of older person. *J Gerontol, Biol Sci Med* 2000; 55: 130-6.
31. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. High blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 65-6.
32. De la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002; 33: 1152-62.
33. Notkola II, Sulkawa R, Pekkanen J, Ekinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E4

- and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 14-20.
34. Ott A, Stolk RP, Hofman A, Van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MMB. Association of diabetes and dementia: the Rotterdam study. *Diabetologia* 1996; 39: 1392-7.
 35. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Neurology* 1999; 53: 1937-42.
 36. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien P, et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301-8.
 37. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovich H, Ross GW, Masaki KH, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementia, diabetes and glucose intolerance. *Neurology* 1999; 52: 971-5.
 38. Mooradian AD. Pathophysiology of central nervous system complication in diabetes mellitus. *Clin Neurosci* 1997; 4: 322-6.
 39. Singh R, Borden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-46.
 40. Aronson M, Ooi W, Morgenstern H, Hafner A, Masur D, Crystal H, et al. Women, myocardial infarction and dementia in the very old. *Neurology* 1990; 40: 1102-06.
 41. Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population based study: The Rotterdam study. *Stroke* 1997; 28: 316-21.
 42. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349: 151-4.
 43. De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Kors JA, Hofman A, Van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765-72.
 44. De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Kors JA, Hofman A, Van Gijn J, et al. Atrial fibrillation and the risk of the cerebral white matter lesions. *Neurology* 2000; 54: 1795-1801.
 45. Traycov L, Rigaud AS, Baudic S, Smagghe A, Boller F, Forette F, Apolipoprotein E. ϵ 4 allele frequency in demented and cognitively impaired patients with and without cerebrovascular disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2002; 177-81.
 46. Corder EA, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
 47. Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, St George HP, Pericak VM, Joo S. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's diseases. *Neurology* 1993; 43: 1467-72.
 48. Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham offspring study. *JAMA* 1994; 272: 1666-71.
 49. Poirier J. Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Trends in molecular Medicine* 2003; 9: 94-101.
 50. Davignon J, Gregg RF, Seng CF, Apolipoprotein E. Polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 17: 14-20.
 51. De Leeuw FE, Florence R, De Groot JC, Van Duijn CM, Hofman A, Van Gijn J, Breteler MB. Interaction Between hypertension, ApoE and cerebral white matter lesions. *Stroke* 2004; 35: 1057-62.
 52. Graves AB, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AE. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology* 1991; 20: S48-57.
 53. Van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re analysis of case control studies. EURODEM Risk factors Research group. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): S4-12.
 54. Ott A, Slooter AJC, Hofman A, Van Harskamp F, Witterman JC, Van Broeckhoven C, et al. Smoking and the risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: The Rotterdam study. *Lancet* 1998; 351: 1840-3.

