

Artículo de revisión

Asociación de obesidad y dislipidemia con el riesgo de progresión a deterioro cognitivo leve y demencia: revisión sistemática

Association between obesity and dislipidemia with the risk of mild cognitive decline and dementia: a systematic review

José Javier González MD^a
Luz Adriana Santamaría MD^a
Olga Lucia Pedraza MD^b

^a Medicina Familiar, Hospital de San José, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia.

^b Facultad de Medicina, Grupo de Neurociencias, Grupo Interdisciplinario de la Memoria, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá D.C., Colombia.

RESUMEN

Objetivo: evaluar si en la literatura científica se describe una relación entre obesidad y dislipidemia con progresión a deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia en adultos mayores de 65 años. **Métodos:** búsqueda en la literatura científica publicada en PubMed, EbscoHost, ScienceDirect, ClinicalKey y Registro Cochrane entre 2009 y 2017, de estudios prospectivos de cohortes, casos y controles de sujetos adultos con diagnóstico de obesidad o dislipidemia y con valoraciones de la función cognitiva a través del tiempo, con el fin de determinar la incidencia de DCL y demencia, y su relación con los factores de riesgo mencionados. **Resultados:** la revisión sistemática arrojó un total de 13 artículos de alta calidad según SIGN que cumplieron con los criterios de selección. De estos 7 incluyen la obesidad como factor de riesgo y 6 la dislipidemia. En los diferentes artículos relacionados con obesidad en adultos mayores no existió relación directa entre obesidad y deterioro cognitivo, de igual forma en los relacionados con dislipidemia no se reportó relación directa con deterioro cognitivo. **Conclusión:** los pacientes adultos mayores con obesidad podrían tener un factor protector frente al desarrollo de deterioro cognoscitivo, lo que no ocurre con adultos jóvenes. Por su parte, la fisiopatología descrita en la dislipidemia sugiere que el colesterol alto o bajo pueden llevar a DCL y a demencia.

Palabras clave: demencia; Alzheimer; obesidad; dislipidemia.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: octubre 11 de 2019
Fecha aceptado: marzo 3 de 2020

Autor para correspondencia.
Dra. Olga Lucia Pedraza
opedraza@hospitalinfantildesanjose.org.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.976

ABSTRACT

Objective: to evaluate if the scientific literature describes a relationship between obesity and dyslipidemia with a risk of mild cognitive decline and dementia in people aged 65-years or older. *Methods:* a search of case-control and cohort prospective studies in the scientific literature published in PubMed, EbscoHost, ScienceDirect ClinicalKey and Cochrane databases between 2009 and 2017, on elderly adults diagnosed with obesity or dyslipidemia undergoing cognitive function assessment over time to identify the incidence of mild cognitive decline and dementia and its relationship with said risk factors. *Results:* the systematic review provided 13 high-quality articles according to the SIGN scale, which met the inclusion criteria. Seven included obesity as risk factor and six dyslipidemia. In articles on obesity in adults there was no direct relationship between obesity and cognitive impairment, with similar results observed for dyslipidemia. *Conclusion:* obesity in elderly individuals may have a protective effect against cognitive decline, not present in young adults. As to dyslipidemia, its physiopathology suggests that high or low cholesterol values may lead to mild cognitive decline and dementia.

Key words: dementia; Alzheimer; obesity; dyslipidemia

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La función cognitiva es uno de los principales determinantes de la calidad de vida de la población adulta mayor. El deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia son un grupo de patologías neurológicas, las cuales en recientes publicaciones se han descrito con mayor prevalencia en Colombia que en el resto de América Latina. A nivel mundial la prevalencia de la demencia en 2015 fue alrededor de 46,8 millones de personas, estimándose que para 2050 llegue a ser de 131,8 millones, convirtiéndose en un problema importante de salud pública por el aumento previsto de la expectativa de la vida.¹ La demencia representa una carga importante para el sistema de salud debido a sus complicaciones y su importante grado de discapacidad.²

El estudio en Colombia de EPINEURO tamizando una población de adultos mayores con el MMSE dio una prevalencia de demencia de 13,1 por mil, siendo una de las más bajas descritas.³ Una publicación reciente en Bogotá describe una prevalencia de DCL de 34% y de demencia de 23% en una muestra de adultos autónomos. En este estudio de corte transversal, 37% de los pacientes con DCL presentaban dislipidemia por historia clínica, pero fue la baja escolaridad en esta población adulta el principal factor de riesgo de demencia.^{4,5}

Las estimaciones de la incidencia de demencia varían según los estudios y dependen en gran medida de la edad. En general esta se duplica cada 10 años después de los 60 años.⁶ Diferentes estudios sugieren que no habría diferencia en cuanto a la incidencia y la prevalencia del DCL y demencia entre hombres y mujeres debido a la mayor longevidad de estas, lo cual hace que en la vejez de la mujer se presente con mayor frecuencia y conlleve mayor grado de discapacidad.⁷

La demencia es una causa común de muerte en adultos mayores. En una encuesta de Medicare a 22.896 adultos mayores de 65 años, 15 enfermedades crónicas representaron

el 70% de todas las muertes.⁸ La demencia ocupa el segundo lugar después de la insuficiencia cardíaca como una de las principales causas de mortalidad (19%). Sin embargo, esta cifra no es una buena medida de las muertes atribuidas a demencia, debido a que la mortalidad es secundaria a complicaciones de la demencia avanzada, como son las infecciones de vías urinarias, escaras y broncoaspiración, entre otras.⁹ El control de los factores de riesgo de la demencia se convierte en una estrategia importante para evitar la aparición temprana de esta patología y sus complicaciones, en especial cuando se trata de factores de riesgo modificables. Los no modificables que se han asociado con DCL y demencia incluyen edad avanzada, sexo femenino, historia familiar de demencia, factores genéticos y estado de susceptibilidad relacionado con el gen de la apolipoproteína E; mientras que en cuanto a los modificables como baja escolaridad, historia de ataque cerebrovascular (ACV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM), trauma y otros menos estudiados como dislipidemia y obesidad, se considera que las publicaciones disponibles son aún insuficientes para sacar conclusiones.¹⁰

Tanto el bajo peso como la obesidad se han asociado con las causas de muerte y su relación con deterioro cognitivo es motivo de controversia.¹¹ Si bien algunos estudios de obesidad y sobrepeso sugieren una asociación con el aumento del riesgo de demencia en el adulto mayor de 65 años, otras investigaciones no logran demostrarlo.¹¹ Power y col. (2011) en un estudio prospectivo en Suecia con seguimiento durante 18 años, sugieren que el índice de masa corporal (IMC) elevado (>30) aumentó el riesgo de demencia sólo en las mujeres de 79 a 88 años de edad.¹² Por el contrario, estudios recientes encontraron que las personas de mayor edad con sobrepeso o son obesos, podrían tener un menor riesgo de desarrollar demencia que aquellas con peso normal.¹³

La obesidad está relacionada con prediabetes y síndrome metabólico, que se caracteriza por la resistencia a la insulina con alta concentración de la periférica. Se cree que estos cambios causan una disminución en la producción de la insulina cerebral, lo que puede perjudicar el aclaramiento amiloide.¹⁴ El estado proinflamatorio que acompaña una hiperglicemia, también podrían ser parte de los mecanismos mediante los cuales la obesidad afecta la cognición.¹⁵

Se ha establecido que mecanismos celulares y moleculares específicos dentro de la unidad neurovascular y la barrera hematoencefálica tienen relación con los defectos neurovasculares y la génesis de la enfermedad de Alzheimer¹⁶; estos mecanismos se iniciarían en el adipocito, que secreta el factor de necrosis tumoral alfa y el angiotensinógeno, entre otros.¹⁷ Toda esta actividad inflamatoria genera un estrés endotelial que afecta la osmolaridad por deterioro del funcionamiento en la membrana celular y citoplasma, aumentando el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. A su vez, el adipocito secreta una hormona llamada leptina que se encarga de generar una señal aferente de grasa, fundamental en la comunicación al sistema nervioso central. Existen vías importantes implicadas en la patogénesis de la demencia tipo Alzheimer (DTA) y relacionadas con la actividad de ciertos genes, como sería el de la apolipoproteína E humana (APOE), la cual es una lipoproteína pleiotrópica implicada en varios procesos celulares como el transporte del colesterol, el desarrollo de la plasticidad sináptica y la regulación inmune. Hay tres alelos del APOE, conocidos como e2, e3 y e4 con varias isoformas. Se ha sugerido que la presencia del APOE4 puede aumentar el riesgo de DTA, posiblemente por el desequilibrio entre la producción y la degradación de beta amiloide.¹⁸

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL Y LÍPIDOS

Se han descrito diversos cambios neurofisiológicos asociados con el envejecimiento, como disminución del volumen cerebral en cerca de 7 cm³ al año después de los 65 años, reducción del flujo sanguíneo cerebral en 5 a 20%, muerte programada o apoptosis neuronal que genera pérdida del árbol dendrítico y la sinapsis, acúmulo de lipofuscina y disminución de las neuronas colinérgicas y muscarínicas.¹⁹ Además de estos cambios de senescencia neuronal, encontramos en la demencia una disminución en las concentraciones de fosfolípidos de membrana, como fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina, llegando a ser menos de 10% entre los 40 y 100 años, mientras que los plasminógenos de etanolamina (PPE) disminuyen en 18% (hasta la edad de 70) y 29% (hasta la edad de 100). En la corteza frontal se ha observado reducción del plasminógeno de etanolamina (73%) en las personas con enfermedad de Alzheimer en comparación con los controles.²⁰ Las ceramidas, moléculas base de los esfingolípidos, son las principales precursoras en el metabolismo de la esfingosina (SN) y potentes segundos mensajeros que regulan el crecimiento,

inhibición, apoptosis y respuesta al estrés. Son visibles en el LCR (líquido cefalorraquídeo) y sangre, en la etapa inicial de la enfermedad, lo que confirma que los cambios observados de los niveles de ceramidas en la demencia están en relación con el metabolismo alterado de la esfingosina, que puede influir en la producción de beta amiloide, estabilizando la β -secretasa (BACE1) y promoviendo el procesamiento de la APP (proteína precursora de amiloide).²⁰

A pesar de estos cambios fisiopatológicos y los descritos en estrés oxidativo y daño endotelial en cuanto a la patogénesis de la demencia, existe incertidumbre respecto a la relación entre obesidad y dislipidemia y la presentación de demencia, siendo necesarios más estudios sobre el tema.²¹ Con base en lo anterior planteamos la pregunta: “¿La dislipidemia y/o la obesidad se asocian en el tiempo con mayor riesgo de deterioro cognitivo?”

MÉTODOS

Para responder esta pregunta se hizo una revisión sistemática de la literatura disponible con el fin de identificar la asociación de obesidad y dislipidemia con el riesgo de progresión a deterioro cognitivo y demencia. Se realizó búsqueda en la literatura científica publicada de estudios prospectivos de cohortes y casos y controles de sujetos adultos mayores de 65 años, con diagnóstico inicial de obesidad o dislipidemia y valoraciones de la función cognitiva al inicio del estudio y a través del tiempo, con el fin de determinar la incidencia de DCL y demencia así como su relación con los factores de riesgo mencionados.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Los artículos se identificaron mediante búsqueda en PubMed, EbscoHost, ScienceDirect ClinicalKey y Registro Cochrane. Para la inclusión en la revisión sistemática debían cumplir los siguientes criterios: a) diagnóstico de obesidad por autorreporte, por datos de peso y talla anotados en la historia clínica o por tener la medición del IMC en la valoración; b) diagnóstico de dislipidemia por autorreporte o porque se encontraban con medicación con estatinas o fibratos; y c) demencia de cualquier tipo o DCL relacionados con los factores de riesgo mencionados. Se incluyeron los estudios en los que se definía deterioro cognitivo, DCL o demencia, establecidos por consenso del grupo evaluador aunque las baterías o instrumentos utilizados no fueran los mismos. La sensibilidad y la pertinencia de estos diferentes métodos de evaluación se comentan en esta revisión²² (tabla 1). Los estudios prospectivos tenían que cumplir al menos 1 año de intervalo desde que se identificó el factor de riesgo y la última valoración que determinaba el resultado del estado cognitivo (demencia de cualquier tipo, DTA o DCL). No hubo restricciones en cuanto a género, raza o etnia de los participantes. Se tuvieron en cuenta estudios en idioma

español e inglés y en adultos mayores de 65 años. Los siguientes términos se usaron para la búsqueda en las bases de datos referidas: “Alzheimer’s, demencia” [término MeSH] o Alzheimer’s, demencia [Texto] y “obesity” [término MeSH] o bien obesity [Texto]; “Alzheimer’s, demencia” [término MeSH] o Alzheimer’s, demencia [Texto] y “dyslipidemia” [término MeSH] o dyslipidemia [Texto]). Se utilizaron los siguientes límites: estudios observacionales de los últimos 10 años en humanos mayores de 65 años, español e inglés, neurociencias y seguimiento mínimo de 1 año. Los investigadores examinaron en forma independiente los títulos y resúmenes de las citas producidas por la búsqueda. Para los resúmenes que parecían cumplir los criterios de inclusión, los investigadores (AS y JG) examinaron independientemente los artículos completos para identificar los elegibles.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Los investigadores realizaron la toma de información siguiendo una tabla de extracción de datos que contenía el año de publicación, el tipo de estudio, los participantes (país, número de participantes, criterios de inclusión y exclusión), factores de riesgo, métodos e instrumentos de evaluación cognitiva con su respectiva sensibilidad y especificidad, los resultados cognitivos y los riesgos de cambio cognitivo según el factor de riesgo. Se excluyeron como primer criterio algunos artículos por idioma y por tipo de estudio (si no eran observacionales), como segundo criterio los temas no correspondientes o textos incompletos y como tercero por ser duplicados. Finalmente, por calidad de estudio también se realizaron exclusiones (**figura 1**).

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los instrumentos de valoración en los diferentes estudios ⁽²²⁾

Instrumento	Criterios	Especificidad	Sensibilidad	Referencia
Prueba Trail- Making Test (TMT) A Y B	DSM IV	73%	72%	Sheehan B. Assessment scales in dementia. Therapeutic advances in neurological disorders. 2012;5(6):349-58
CSID (tamizaje)	DSM IV	70- 86%	94 – 100%	Hall KS, Hendrie HC, Rodgers DD, et al. The development of a dementia screening interview in two distinct languages. Int J Methods Psychiatr Res 1993;3:1-28
MMSE	DSM IV	95%	79%	Sheehan B. Assessment scales in dementia. Therapeutic advances in neurological disorders. 2012;5(6):349-58
WAIS – R (Wechsler Adult Intelligence Scale)	DSM IV	>115: 48% >125: 72% >135: 93%	>115: 100% >125: 83% >135: 36%	Benito Y, Moro J, Alonso JA. ¿Qué es la inteligencia? Validez del test WISC-IV para medir la misma. Criterios de corrección para los alumnos con superdotación intelectual. Ideación. 2015;29:2-53.
Boston Naming Test	DSM IV	68%	56%	Umfleet LG, Janecek JK, Quasney E, Sabsevitz DS, Ryan JJ, Binder JR, et al. Sensitivity and Specificity of Memory and Naming Tests for Identifying Left Temporal-Lobe Epilepsy. Applied Neuropsychology: Adult. 2015;22(3):189-96.

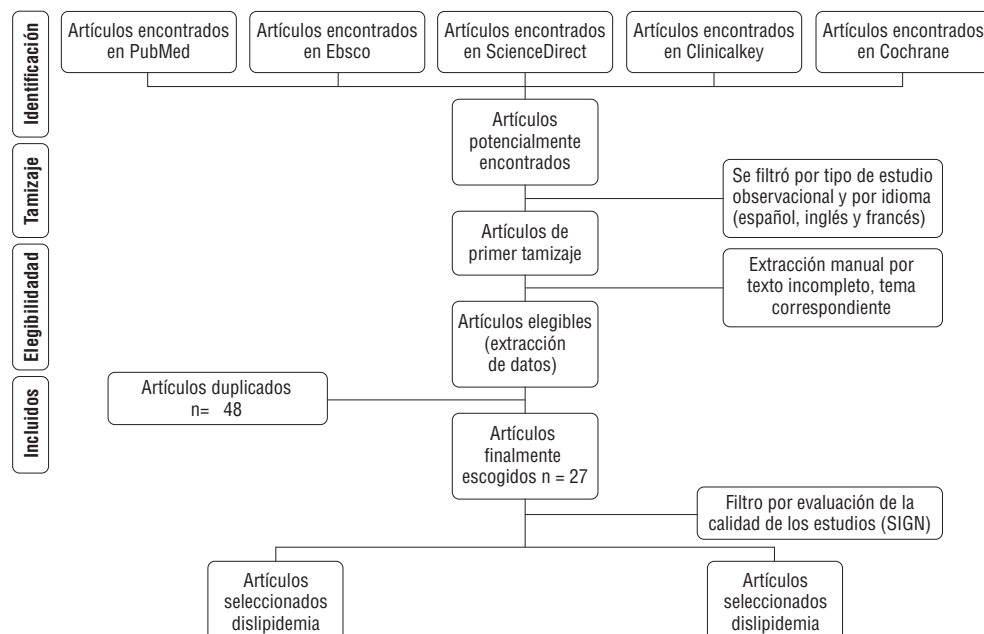


Figura 1. Selección de artículos de dislipidemia y obesidad.

MEDIDAS DE RESULTADOS

Los principales resultados de interés fueron la incidencia de DTA o DCL que estaban expuestos al factor de riesgo mencionado y la comparación con los grupos de control no expuestos.

MEDIDAS DE CALIDAD

Todos los incluidos en la revisión sistemática fueron sometidos a la lista de chequeo para control de calidad de estudios observacionales SIGN (<http://sign.ac.uk/methodology/checklists.html>). Se tomaron los clasificados como aceptables y de alta calidad.

Tabla 2. Descripción de artículos seleccionados con relación entre obesidad y deterioro cognitivo

Referencia autor, año de publicación	Población	Seguimiento	Factores de riesgo	Instrumento	OR
Cognitive consequences of overweight and obesity in the ninth decade of life? ANNA K. 2015	País: Escocia (Lothian Birth Cohort 1921). Participantes 475 adultos mayores (promedio 79 años). Criterios de inclusión: participantes de Lothian Birth 1921 Criterios de exclusión: no tuvieron datos de MHT ni datos previos de IMC	12 años (1999-2011)	IMC	El Moray House Prueba No. 12 (MHT); MMSE Matrices Progresivas de Raven, Digit Symbolwave2 (pruebas de razonamiento abstracto)	Raven : P = 0.371 Digit Symbolwave 2 P= 0.935 IMC obesidad ni sobrepeso: (P= 0.918).
Metabolic syndrome and mild amnesic cognitive impairment: Singapore longitudinal Aging Study-2 results. Tze Pin Ng, MD 2013	País: Singapur. Participantes 900 adultos maduros de 55 años. Criterios de inclusión: paciente mayor de 55 años con síndrome metabólico. Criterio de exclusión: con demencia	1 año (2009- 2010)	edad, sexo, educación, consumo alto de alcohol, consumo alto de tabaquismo.	MMSE	SM – DCL: OR = 1,79(1,15 a 2,77 Obesidad central-DCL: OR=1,77;(1,11- 2,82)
Age at obesity and association with subsequent dementia: record linkage study Clare J Wotton 2014	País: Inglaterra. Participantes 451232. Criterios de inclusión: edad ≥ 30 años y sin demencia. Criterio de exclusión: diagnóstico de demencia	12 años (1999-2011)	IMC	NO HAY INFORMACIÓN	30-39 años OR= 3,5(2.1- 5.6) para demencia 40-49 años OR=1,7(1.3- 2.2) para demencia 60-69 años OR=1.4.(1.3- 1.5) para demencia 70 años OR= 0,97(0,93-1,01),para demencia 80 años OR= 0,78(0,74-0,82) para demencia Alzheimer - obesidad > 65 años OR= 0.82 (0.70- 0.94) Vascular- obesidad >65 años OR= 1.93 (1.74- 2.14)
BMI and the risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study Nawab Qizilbash 2015	País: Estados Unidos. Participantes 1958191 mayores de 40 años. Criterios de inclusión: personas procedentes de Kingdom Clinical Practice Research Datalink Criterios de exclusión: diagnóstico de demencia	15 años (1992-2007)	IMC edad sexo fumar, diabetes, IAM, uso de estatinas y uso de antihipertensivos	NO HAY INFORMACIÓN	Bajo peso: OR= 1.34 (1.30–1.39) Normal: OR= 1.00 Sobrepeso: OR 0.81= (0.79–0.83) Obesidad grado I: OR= 0.74 (0.72–0.76) Obesidad grado II: OR= 0.69 (0.66–0.74) Obesidad grado III :OR= 0.67 (0.60–0.74)
Body Mass Index and the Risk of Dementia Among Low-Income Diabetic Patients Louisiana Gang Hu Ronald Horswell 2012	País: Estados Unidos. Participantes 44660 adultos entre 30 a 90 años. Criterios de inclusión: diabéticos. Criterios de exclusión: demencia o DCL	4 años	DM IMC	Consenso de neurólogos y/o psiquiatras mediante el uso de pruebas neuropsiquiátricas estandarizadas y establecidas. El comité de consenso de LSUHCSd determinó la presencia de demencia y sus subtipos basándose en el DSM IV ,Y NINDS-AIREN criterios para la demencia vascular	IMC ≤25: OR= 1 para demencia IMC 25-26.9: OR= 0.53 (0,34- 0,83) para demencia IMC 27-29.9: OR= 0,29 (0,18- 0,45),para demencia IMC 30-34.9: OR= 0,37 (0,25- 0,56)para demencia IMC ≥35 : OR= 0,31 (0,21- 0,48)para demencia
Leptin, mild cognitive impairment and dementia among elderly women Adina Zeki 2013	País: Estados Unidos. Participantes 579 mujeres de 80 años. Criterios de inclusión: pertenecientes a una población con factores de riesgo para osteoporosis. Criterios de exclusión: demencia o uso de medicamentos para demencia	16 años	leptina IMC	DSM IV	sobrepeso (25 ≤ BMI <30): OR= 0.77 (0.51-1.15) Obesidad (BMI ≥30) OR= 0.85 (0.53- 1.38) Leptina: OR= 0.87 (0.72- 1.04)
Midlife cardiovascular risk factors and late cognitive impairment. Jyri J. Virta 2013	País: Finlandia. Participantes 2165 adultos maduros de 55 años. Criterios de inclusión: síndrome metabólico. Criterios de exclusión: demencia o DCL	20 años	obesidad HTA hipercolesterolemia APOE	Equipos multidisciplinarios (neurólogos - enfermeras) según CAIDE, realizan EL TELE y MMT - CRD	Obesidad RR=2.42 (1.47–3.98)* y RR=1.22 (0.65–2.28)+ * AJUSTADO CON SEXO EDAD EDUCACIÓN + AJUSTADO CON SEXO EDAD EDUCACIÓN Y APOE

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

La búsqueda en PubMed arrojó 1357 referencias, en EbscoHost 187, en ScienceDirect 14124, en Clinicalkey 1959 y en registro Cochrane 2812 referencias. Se excluyeron 17433 estudios por el primer criterio, 670 por el segundo, 48 estudios duplicados y 14 por calidad (SIGN). Luego del análisis de los investigadores (AS y JG) los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron 13. El resultado final de la búsqueda y selección se describen en las **tablas 2 y 3**.

DETERIORO COGNITIVO Y OBESIDAD

Se identificaron 7 artículos que reportaron la relación entre obesidad y riesgo de presentar deterioro cognitivo, en una población de pacientes que presentaban obesidad diagnosticada con el IMC (peso/talla 2) mayor de 30 y que generaron como desenlace deterioro cognitivo, comparado con una población con IMC menor de 30 (IMC \leq 25, IMC: 25 - 26.9, e IMC: 27-29) publicados entre 2009-2017. Entre estos, 6 artículos presentaban como desenlace demencia vascular y uno la informó de tipo Alzheimer y vascular con seguimiento entre 1 y 20 años (**tabla 2**). A todos los estudios se les realizó la aplicación de calidad SING de casos y controles y cohortes, dando como resultado 2 artículos aceptables y 5 de alta calidad. Se identificaron 2 estudios en los que el factor de riesgo analizado fue el IMC en población mayor de 65 años con un seguimiento a 12 años y en los que se informa que no existió relación estadísticamente significativa con el desenlace deterioro cognitivo, encontrando en el estudio de Dahl Aslan y col (2014), una $p=0.918$ para DCL²³ y en el estudio de Wotton y col (2014), un OR=0.82 (0.70 - 0.94) para Alzheimer, considerándose entonces la obesidad como un factor protector.²⁴ Sin embargo en este último estudio los resultados para demencia vascular mostraron un OR=1.93 (1.74 - 2.14), convirtiéndose en un factor de riesgo, el cual aumenta de manera importante cuando hay un inicio temprano de la obesidad (30-39 años) OR= 3,5 (2.1- 5.6).²⁴

Se identificaron 2 estudios en los que además de las cifras del IMC se disponía de datos de factores de riesgo como edad, sexo, el ser fumador, tener antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), consumir estatinas o antihipertensivos y presentar DM, en una población mayor de 30 años. El estudio de Nawab Qizilbash y col (2015) con un seguimiento a 15 años identificó la obesidad como factor protector para deterioro cognitivo, mientras que el bajo fue factor de riesgo (OR=0.74 (0.72-0.76) y OR=1.34 (IC 1.30-1.39).²⁵

Por su parte en el estudio de Gang Hu y col (2012), se identificó el IMC \geq 30 como factor protector para DCL con OR=0,37 (0,25-0,56).²⁶ En los 2 estudios de Fen L col (2013) y Jyri J. Virta y col (2013), con diferentes componentes del síndrome metabólico, identificaron una relación estadística

significativa para un desenlace con DCL con OR= 1,77 (1,11 - 2,82) y RR=2.42 (1.47-3.98), respectivamente.^{27, 28}

El estudio de Zeki Al Azzouri A y col (2013) evaluó IMC y leptina en sangre con deterioro cognitivo y seguimiento a 16 años, sin mostrar relación entre obesidad y deterioro cognitivo (OR=0.85 (0.53- 1.38)).²⁹

DETERIORO COGNITIVO Y DISLIPIDEMIA

Se identificaron 6 artículos que reportaron relación entre dislipidemia y riesgo de deterioro cognitivo, publicados entre 2009 y 2017. A todos se les realizó la aplicación de calidad SING de casos y controles y cohortes, dando como resultado 2 artículos aceptables y 4 de alta calidad (**tabla 3**).

Existen discrepancias entre los resultados de los 6 artículos analizados en cuanto a la relación de dislipidemia con DCL. Ancelin y col. en su estudio de 2013 en hombres y mujeres realizado en Francia, presentaron un análisis sobre los niveles de triglicéridos y el riesgo de desarrollar demencia, encontrando que en el grupo de mujeres con enfermedad vascular no había diferencia entre los niveles de triglicéridos altos o bajos y el riesgo de desarrollo de demencia de cualquier causa o de tipo Alzheimer. Así mismo, reportaron las otras variables lipídicas como no asociadas en forma significativa con demencia y enfermedad de Alzheimer con un valor de $p > 0,15$.

Un patrón de protección se observó en mujeres sin patología vascular, pero sólo fue significativo para niveles bajos de TG (HR=0,65 (0,43-0,97)) en el modelo multiajustado, comparado con los niveles altos de TG (HR= 0,71 (0,49 -1,03). El patrón de asociación se observó en hombres sin patología vascular con altos niveles de TG y riesgo de todas causas de demencia en un modelo multiajustado (HR =1,55 (1,04 -2,32)).³⁰ Este mismo autor en un estudio publicado en 2012 con una cohorte reclutada en tres ciudades francesas entre 1999 y 2001, sugirió que las mujeres que tomaron fibratos pero no estatinas al inicio del estudio, mostraron peor rendimiento en una de las pruebas neuropsicológicas (examen visual Benton) en comparación con las que nunca tomaron fibrato HR=1,26, (1,02- 1,56) en el modelo completamente ajustado.³¹

Okusaga y col. 2013 no hallaron ninguna evidencia de asociación de colesterol en sangre o que tomaban medicamentos para reducir el colesterol, con los resultados de la capacidad cognitiva después de 5 años de seguimiento.³²

Los sesgos de la presente revisión correspondieron a la diversidad de pruebas neuropsicológicas utilizadas en los diferentes estudios, en dos no describieron los instrumentos de valoración utilizados, no hubo reportes de porcentajes de pérdidas ni de análisis de literatura gris, ni local.

Tabla 3. Descripción de artículos seleccionados con relación entre obesidad y deterioro cognitivo

Referencia autor, año de publicación	Población	Seguimiento	Variables	Instrumento	OR, HR
1. Sex differences in the associations between lipid levels and incident dementia. Ancelin, M. L., et al. 2013.	País: Francia. Participantes: 7053. Criterios de inclusión: cohorte del estudio the three-city study. Criterios de exclusión: sin datos de lípidos, sin seguimiento	7 años	Edad, educación, estado civil, IMC, consumo de alcohol, síntomas depresivos, uso de anticolinérgicos, patología respiratoria, iam, ldl, hdl, ct, triglicéridos	Batería de pruebas cognitivas que cubren la memoria, atención, lenguaje, habilidades visoespaciales y la función cognitiva global. los participantes con sospecha de demencia fueron examinados por un neurólogo en los tres centros de estudio. criterios DSM-IV	Mujeres: TG bajos: HR = 0,71 (0,52-0,96) p = 0,03 Hombres: TG altos: HR = 1,55 (1,04- 2,32) p = 0,03 HDL-C bajo: HR = 1,49, (0,99 - 2,23) p =0,05
2. Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. Ancelin, M. L., et al. 2013. 2012.	País: Francia. Participantes: 6830. Criterios de inclusión: 65 años y más seleccionados al azar de 3 ciudades francesas. Criterio de exclusión: sin seguimiento	7 años	Edad, educación, estado civil, imc, consumo de alcohol, síntomas depresivos, uso de anticolinérgicos, patología respiratoria, iam, ldl, hdl, ct, triglicéridos	Prueba Isaacs: fluidez verbal y semántica, Prueba Visual de Benton: memoria visual, TMT A y TMT B: velocidad y función ejecutiva, Mini Mental Test (MMSE)	Mujeres: Todas las demencias: Fibratos HR= 1.08 (0.77-1.52) Estatinas HR= 1.20 (0.88-1.64), p= 0.51. DTA Fibratos HR=1.12 (0.75-1.66); Estatinas HR=1.17 (0.80-1.70) p = 0.66 Hombres: Todas las demencias: Fibratos HR= 0.85 (0.53-1.36) Estatinas HR= 0.81 (0.53-1.23), p= 0.53. DTA Fibratos HR= 1.04 (0.60-1.80) Estatinas HR= 1.09 (0.67-1.76) p= 0.94
3. Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. Okusaga, O., et al. 2013.	País: Escocia. Participantes: 2312. Criterios de inclusión: del estudio the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA) trial. Criterios de exclusión: antecedentes de enfermedad cardiovascular, uso de aspirina u otro uso de anticoagulantes y cualquier contraindicación a la aspirina	11 años	Edad, sexo femenino, hta, hiperlipidemia, acv, índice tobillo-brazo, tabaquismo, medicación antihipertensiva e hipolipemiente	Mini Mental Test; prueba de fluidez verbal (VFT); matrices progresivas de Raven (evalúa el razonamiento no verbal); prueba de aprendizaje verbal auditivo (AVLT) (evalúa el aprendizaje verbal, memoria inmediata y retardada); TMT (búsqueda visual, escaneo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y funciones ejecutivas y la prueba de dígito-símbolos.	*AVLT: P= 0.237 DST: P= 0.798 VFT: P= 0.392 TMT: P= 0.003 G: P= 0.059
4. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trials. Williamson, J. D., et al. 2014.	País: Estados Unidos. Participantes: 2977. Criterios de inclusión: sin evidencia clínica de deterioro cognitivo o demencia y con la hemoglobina A 1c (HbA 1c menos del 7,5% (subestudio dentro del ensayo ACCORD). Criterio de exclusión: no seguimiento	40 meses	Edad, sexo femenino, nivel educativo, TA HDL, triglicéridos, hbac1	batería cognitiva evaluó la memoria verbal, velocidad de procesamiento, y la función ejecutiva. Prueba de dígito Símbolo; la figura del Rey; prueba de Stroop; el Mini Mental test e imágenes de resonancia magnética del cerebro	DSST 20 MESES: p= 0.64 DSST 40 MESES: p= 0.85 RAVLT: 20 MESES: p= 0.58 RAVLT: 40 MESES: P= 0.61 STROOP 20 MESES: p=0.50 STROOP 40 MESES: P=0.42 MMSE 20 MESES: P=0.31 MMSE 40 MESES: P= 0.58
5. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. van Charante, E. P. M., et al. 2016.	País: Países Bajos. Participantes 1310. Criterios de inclusión: reclutados del estudio preDIVA. Criterios de exclusión: demencia, enfermedad terminal, alcoholismo	6 años	Edad del diagnóstico de dm, sexo, historia de enfermedad cardiovascular	Criterios DSM-IV para demencia	Colesterol total Intervención: HR= 5.0, Placebo: HR= 0.02 (0.09- 0.04) p= 0.49 LDL Intervención: HR= 2.8 Placebo HR= 0.03 (0.09 -0.03) p=0.30
6. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. Ng, T. P., et al. 2016	País: Singapur. Participantes: 1519. Criterios de inclusión: adultos mayores de 55 años con cognición normal. Criterio de exclusión: demencia	6 años	Edad, sexo, ingreso económico, área geográfica, urbanización, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, hta, dislipidemia	MMSE versión china; figura del Rey; dígito-símbolo; fluidez verbal, habilidades visoespaciales e intervalo-dígitos criterios del DSM IV	Dislipidemia HR= 1.48(1.01-2.15) p= 0.03

*AVLT, prueba de aprendizaje verbal auditivo; DST, prueba de símbolo de dígito; VFT, prueba de fluidez verbal; TMT, prueba de rastreo; g', medida de la inteligencia general.

DISCUSIÓN

Aunque es escasa la literatura disponible con las características del estudio requerido y de alta calidad, no encontramos en la presente revisión sistemática una relación entre obesidad y dislipidemia con el deterioro cognitivo en adultos mayores. Caso diferente ocurre en el adulto joven, en el que si se encontró relación entre obesidad y deterioro cognitivo al entrar a la vejez. Creemos que con la evidencia descrita del daño que generan estos factores de riesgo en la fisiología cerebral y con la necesidad de disponer de un mayor número de estudios sobre el tema, se debería considerar en la práctica clínica el uso de algunas herramientas de intervención preventiva, con mayor énfasis en evitar el daño metabólico o vascular en la población geriátrica con estos factores de riesgo y con baja escolaridad, mientras se avanza en la comprensión de la relación real de estos factores de riesgo y la afectación de la cognición en el transcurso del tiempo, considerando además las diferentes poblaciones, razas, culturas, hábitos de vida y dieta.³³

Los niveles altos de leptina se convierten en factor protector para el desarrollo de DCL según el estudio de Zeki Al Hazzouri A (2012), en donde estos niveles se asociaron con mayor volumen cerebral total y solo 6% de individuos desarrollaron demencia, mientras que los individuos con niveles bajos de leptina tenían un riesgo de 25% de desarrollar Alzheimer al cabo de 12 años.²⁹

En el paciente geriátrico se ha sugerido que los niveles de colesterol bajos se convierten en un factor de riesgo de morbimortalidad, debido a la presencia de sarcopenia y fragilidad (estudio Proper 2006); este documento que compara la cognición en pacientes que reciben o no estatinas, no muestra cambios significativos, por lo cual se considera que los niveles de colesterol no se asocian con cambios cognitivos.³⁴

El impacto de la nutrición en el paciente obeso y su cognición se analizó en el estudio de Valls-Predet y col (2015), en el que se evaluaron 447 participantes sanos con edad media de 67 años y alto riesgo cardiovascular pero sin cardiopatía ni DCL, exponiendo un grupo a dieta mediterránea y otro a una de control, con un seguimiento a 4 años. Los sujetos obesos con cognición normal del grupo de dieta tuvieron mejores resultados cognitivos que el grupo control; sin embargo los pacientes obesos con DCL expuestos a la dieta mediterránea, no mostraron una diferencia significativa en sus funciones cognitivas con los controles, sugiriendo que esta intervención podría tener efecto sobre los sujetos con envejecimiento cognitivo normal, pero no en aquellos con DCL.³⁵ Sin embargo, otra herramienta que se debe tener en cuenta para el control del paciente con factores de riesgo modificables como obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, hipercolesterolemia, y aptitud

cardiovascular general, es la realización de ejercicio en especial el de resistencia, que mediante efectos neurológicos directos como el aumento de la neurogénesis y del flujo sanguíneo cerebral contribuyen a la neuroplasticidad.³⁶ Caminar durante 40 minutos tres veces a la semana durante un año (vs estiramiento y acondicionamiento) reveló un aumento del tamaño del hipocampo y mejoría de la memoria en adultos de 55 a 80 años.³⁷

El estudio finlandés de intervención geriátrica para prevenir deterioro cognitiva y discapacidad (FINGER), proporcionó cuatro estrategias intensivas de estilo de vida (dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y manejo vascular) en más de 600 personas mayores de 60 años y con alto riesgo de demencia según su edad, sexo, educación, presión arterial sistólica y colesterol total. Compararon la cognición en el grupo de intervención frente a los controles que recibieron información de salud. Los participantes en el grupo de intervención mostraron una mejoría frente a los controles sobre la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento, pero no en la memoria.³⁸

El estudio preDIVA³⁹ en los Países Bajos consistió en la reducción de factores de riesgo vascular para prevenir la demencia durante 6 años en 3.526 participantes entre 70 y 78 años, en donde se analizó el hábito de fumar, dieta, actividad física, peso y presión arterial, mediante apoyo personalizado y ayudas motivacionales, con análisis de glucosa y lípidos en sangre. La incidencia de la demencia no difirió de manera significativa entre la intervención y el cuidado habitual (HR 0,92 (0.71-1.19); sin embargo, 10% fueron tratados después con hipolipemiantes orales hallando que el riesgo de demencia se redujo (HR=0,54 (0.32-0.92)). Estos resultados ilustran la importancia de intervenciones y de un modelo claro que vincule los factores de riesgo de demencia.³³

Por su parte el estudio de Steenland y col. (2013) no mostró superioridad entre la intervención con estatinas y las recomendaciones en cambios de estilo de vida saludable en personas con DCL.⁴⁰ Debido a la relación existente entre obesidad en el adulto joven y deterioro cognitivo, además del conocimiento del papel que cumplen los lípidos en su fisiopatología, se considera importante la prevención primaria con estrategias que aborden el estado nutricional de los adultos jóvenes mediante actividad física basada en ejercicios de resistencia y mejoría en los hábitos nutricionales.

CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática se concluye que los pacientes adultos mayores con IMC en rango de obesidad, podrían tener un factor protector frente al desarrollo de deterioro cognoscitivo, siempre y cuando no existan otros factores

de riesgo como la DM o el síndrome metabólico, que se convierten en un factor de riesgo alto para el desarrollo del deterioro cognitivo. Además, aunque no está clara la dislipidemia como factor de riesgo per se de DCL y demencia, la fisiopatología es muy clara y apunta a que los extremos del valor del colesterol pueden llevar a DCL y demencia.

CONTRIBUCIONES DE AUTORES

Olga Lucia Pedraza: revisión, análisis y síntesis y correcciones documento. José González: búsqueda y selección de literatura, síntesis, análisis estadísticos, escritura documento. Adriana Santamaría: búsqueda y selección de literatura, síntesis, revisión de calidad de artículos, escritura documento.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia, an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London, UK: Alzheimer's Disease International; 2015. p. 24.
2. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8):a006239.
3. Pradilla A, Vesga A, Boris E, León-Sarmiento FE, GENECO. National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO). *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14(2):104-11.
4. Pedraza OL, Perilla HJ, Cruz A, Botero JA, Montalvo MC, Salazar AM, et al. Deterioro cognitivo y factores de riesgo cardiovascular y metabólico en una muestra de adultos de Bogotá. *Acta Neurol Colomb*. 2016;32(2):91-9.
5. Pedraza OL, Salazar Montes AM, Sierra FA, Motalvo MC, Muñoz Y, Díaz JM, et al. Mild cognitive impairment (MCI) and dementia in a sample of adults in the city of Bogotá. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(3):262-9.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri C. La prevalencia global de la demencia: una revisión sistemática y metaanálisis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(1):63-75.e2.
7. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis *Neurologia*. 2016;32(8):523-32.
8. Tinetti M, McAvay G, Murphy T, Gross C, Lin H, Allore H. Contribution of individual diseases to death in older adults with multiple diseases. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1448-56.
9. James B, Leurgans S, Hebert L. Contribución de la enfermedad de Alzheimer a la mortalidad en los Estados Unidos. *Neurología* 2014;82:1045.
10. Neergaard JS, Dragsbæk K, Hansen HB, Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA. Late-Life Risk Factors for All-Cause Dementia and Differential Dementia Diagnoses in Women: A Prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3112.
11. Prickett C, Brennan L, Stolwyk R. Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(2):93-113
12. Power BD, Alfonso H, Flicker L, Hankey GJ, Yeap BB, Almeida OP. Body adiposity in later life and the incidence of dementia: the health in men study. *PLoS one*. 2011;6(3):e17902.
13. Fitzpatrick A, Kuller L, Lopez O, Diehr P, O'Meara E, Longstreth WJ, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 2009;66(3):336-42.
14. Luchsinger J, Gustafson D. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):15-21.
15. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? . *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21(2):167-71.
16. Marchesi V. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *FASEB J*. 2011;25(1):5-13.
17. Jonee L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes Res*. 1997;5(6):622-31.
18. Castellano JM, Kim J, Stewart F, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance. *Sci Transl Med*. 2011;3(89):89ra57. Epub 2011/07/01.
19. Villanueva-Castillo CA, Galván EJ. Plasticidad sináptica de los circuitos senescentes. *Residente*. 2011;6(2):85-8.
20. Kosicek M, Hecimovic S. Phospholipids and Alzheimer's Disease: Alterations, Mechanisms and Potential Biomarkers. *J Mol Sci*. 2013;14(1):1310-22.
21. Baumgart M, Snyder H, Carrillo M, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015;11(1):718-26.
22. Dahl Aslan AK, Starr JM, Pattie A, Deary I. Cognitive consequences of overweight and obesity in the ninth decade of life? *Age Ageing*. 2014;44(1):59-65.
23. Wotton CJ, Goldacre MJ. Age at obesity and association with subsequent dementia: record linkage study. *Postgrad Med J*. 2014;90(1068):547-51.
24. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(6):431-6.
25. Hu G, Horswell R, Wang Y, Li W, Besse J, Xiao K, et al. Body mass index and the risk of dementia among Louisiana low income diabetic patients. *PLoS One*. 2012;7(9):e44537.
26. Feng L, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Collinson SL, Yap P, et al. Metabolic syndrome and amnesic mild cognitive impairment:

- Singapore Longitudinal Ageing Study-2 findings. *J Alzheimers Dis.* 2013;34(3):649-57.
27. Virta JJ, Heikkilä K, Perola M, Koskenvuo M, Räihä I, Rinne JO, et al. Midlife cardiovascular risk factors and late cognitive impairment. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(5):405-16.
 28. Zeki Al Hazzouri A, Stone KL, Haan MN, Yaffe K. Leptin, mild cognitive impairment, and dementia among elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;68(2):175-80.
 29. Ancelin ML, Ripoche E, Dupuy AM, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rouaud O, et al. Sex differences in the associations between lipid levels and incident dementia. *J Alzheimers Dis.* 2013;34(2):519-28.
 30. Ancelin M-L, Carrière I, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rouaud O, Furlanos S, et al. Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(3):629-37.
 31. Okusaga O, Stewart MCW, Butcher I, Deary I, Fowkes FGR, Price JF. Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age Ageing.* 2013;42(3):306-11.
 32. Schneider L. Reduce vascular risk to prevent dementia? . *Lancet.* 2016;388(10046):738-40.
 33. Trompet S, van Vliet P, de Craen A, Jolles J, Buckley B, Murphy M, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol.* 2010;257(1):85-90.
 34. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D2, de la Torre R, Martínez-González M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1094-103.
 35. Erickson K, Voss M, Prakash R, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(7):3017-22.
 36. Global Council on Brain Health. The brain-body connection: GCBH recommendations on physical activity and brain health. Global Council on Brain Health; 2016. p. 20.
 37. 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.
 38. Richard E, Van den Heuvel E, Moll van Charante E, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels P, 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.
 39. Steenland K, Zhao L, Goldstein E, Levey A. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61 (9):1449-55.
 40. Sheehan B. Assessment scales in dementia Bart Sheehan. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(6):349-58.

