

TRABAJO DE FIN DE GRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS VÍNCULOS GENÉTICOS, BIOQUÍMICOS Y MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

BIBLIOGRAPHIC REVIEW OF GENETIC, BIOCHEMICAL AND MOLECULAR LINKS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Autor

ÁLVARO GARCÍA ATARÉS

Directores

Dr. José Antonio Casanovas Lenguas

Dra. Belén Moreno Franco

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

CURSO 2017/2018

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
1. Introducción	
1.1 Descripción	6
1.2 Clínica	7
1.3 Factores de riesgo y factores protectores	8
1.4 Epidemiología	9
1.5 Justificación y objetivos	10
2. Metodología	
2.1 Fuentes bibliográficas utilizadas	11
2.2 Estrategias de búsqueda	11
2.3 Criterios de inclusión y exclusión	12
2.4 Evaluación, síntesis y clasificación de la evidencia científica	13
3. Resultados	
3.1 Biomarcadores asociados a la EA	14
3.2 Apolipoproteína E	14
3.3 Factores de riesgo	18
3.3.1 Sexo	18
3.3.2 Depresión mayor	19
3.3.3 Factores de riesgo cardiovascular	20
3.4 Factores protectores	26
4. Discusión	28
5. Conclusiones	31
6. Bibliografía	32
Anexos	39

Resumen

Introducción: la enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en Occidente. Se caracteriza por presentar un inicio insidioso y progresión lenta, con una evolución media de unos 8 o 10 años desde el inicio hasta la muerte. La edad de inicio de los síntomas de la EA está en torno a los 65 años, duplicando la prevalencia cada 5 años. Como objetivo general de esta revisión bibliográfica de la literatura, se pretende identificar los biomarcadores asociados a la EA. Como objetivos específicos, tratar en profundidad el papel de la apolipoproteína E en el desarrollo tardío de esta enfermedad, en concreto la presencia del alelo E4 en la misma, que determina una alteración del perfil lipídico y como consecuencia una aterosclerosis temprana; identificar otros factores de riesgo; así como otros factores protectores de la enfermedad, relacionados sobre todo con el estilo de vida.

Metodología: se realizó una revisión de la literatura científica existente desde 1998 hasta 2017, en bases de datos y buscadores biomédicos como Pubmed, entre otros. Para ello, se utilizó el método PICO, basado en la evidencia científica, siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión predeterminados.

Resultados: las lesiones histológicas típicas de la EA son los depósitos intracelulares de tau hiperfosforilada y las placas de beta amiloide, cuyo componente principal es el péptido beta-amiloide de 42 aminoácidos (β A42). Los pacientes con EA presentan una concentración disminuida de beta-amiloide 42 y un incremento de los valores de tau total y tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad esporádica son la edad; el sexo; los factores de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo; y la depresión mayor. Como factores protectores se han descrito: un alto nivel cultural; dieta mediterránea; prevención de los factores de riesgo cardiovascular; y el ejercicio físico regular.

Conclusiones: es preciso intervenir de manera agresiva y temprana sobre la dislipemia en los pacientes diagnosticados de la mutación en el alelo 4 de la APOE, que presumiblemente desarrollarán en la ancianidad la EA; y por otro lado, llevar a cabo las intervenciones de prevención primaria y secundaria en la población general adulta de los factores de riesgo cardiovascular para evitar futuros eventos cardio y cerebrovasculares, así como el deterioro cognitivo.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, apolipoproteína E, beta amiloide, factores de riesgo cardiovascular.

Abstract

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most frequent cause of dementia in the West. It is characterized by an insidious onset and slow progression, with an average evolution of about 8 or 10 years from onset to death. The age of onset of symptoms of AD is around 65 years, doubling the prevalence every 5 years. As a general objective of this bibliographic review of the literature, we intend to identify the biomarkers associated with AD. As a specific objective, to deal in depth with the role of the pregnancy protein E in the late development of this disease, specifically the presence of the E4 allele in it, which determined an alteration of the lipid profile and as a consequence an early atherosclerosis; identify other risk factors; as well as other protective factors of the disease, related to lifestyle.

Methodology: A review of the existing scientific literature from 1998 to 2017, in databases and biomedical searchers such as Pubmed, among others. For this, the PICO method was used based on scientific evidence, following predetermined inclusion and exclusion criteria.

Results: the typical histological lesions of AD are the intracellular deposits of hyperphosphorylated tau and the beta amyloid plaques, whose main component is the beta-amyloid beta of 42 amino acids (β A42). Patients with AD have a decreased concentration of beta-amyloid 42 and an increase in total tau and phosphorylated tau in the cerebrospinal fluid. The risk factors associated with sporadic disease are age; the sex the cardiovascular risk factors: diabetes, high blood pressure, dyslipidemia, obesity, smoking; and major depression. As protective factors have been described: a high cultural level; Mediterranean diet; prevention of cardiovascular risk factors; and regular physical exercise.

Conclusions: It is necessary to intervene aggressively and early on dyslipidemia in patients diagnosed with the mutation in allele 4 of APOE, which presumably developed AD in old age; and on the other hand, carry out primary and secondary prevention interventions in the general population with cardiovascular risk factors to avoid future cardiovascular and cerebrovascular events, as well as cognitive deterioration.

Keywords: Alzheimer's disease, beta-amyloid, apolipoprotein E, cardiovascular risk factors.

Abreviaturas

APOE: Apolipoproteína E

β A42: Péptido beta amiloide 42

DCL: Deterioro cognitivo leve

DM: Diabetes mellitus

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECV: Enfermedad cardiovascular

ERO: Especies reactivas de oxígeno

HTA: Hipertensión arterial

LCR: Líquido cefalorraquídeo

PSEN: Presenilina

NG: Neurogranina

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en Occidente. La mayor esperanza de vida en los países del primer mundo, está provocando un aumento de la prevalencia de esta patología, que afecta principalmente a los sujetos de mayor edad. Como consecuencia de ello, se produce un incremento de la morbilidad de esta población afecta, que se va haciendo más y más dependiente conforme avanza la enfermedad.

La EA se caracteriza por una degeneración progresiva y selecta de poblaciones neuronales en el córtex entorrinal, hipocampo, certezas de asociación temporal, frontal y parietal, núcleos subcorticales y núcleos del tronco (*locuscoeruleus* y núcleos del rafe).

Las lesiones histológicas típicas de la EA son los depósitos intracelulares de tau hiperfosforilada y las placas de beta amiloide (cuyo depósito también se produce en cerebros de ancianos y en otras patologías como el síndrome de Down, la angiopatía congófila y la miositis por cuerpos de inclusión). Su componente principal es el péptido beta-amiloide de 42 aminoácidos ($\beta A42$), en cuyo proceso de producción es fundamental la participación de la γ -secretasa, la cual depende a su vez de las presenilinas (PSEN). Dichas PSEN, son un grupo de sustancias peptídicas producidas principalmente en el cerebro. Hay dos tipos, PSEN 1 y PSEN 2, con una estructura similar. La función principal que desempeñan ambas sustancias consiste en el procesamiento proteolítico de numerosas proteínas de membrana de tipo 1, entre ellas la APP, formando parte de la γ secretasa; de ahí la importancia de las PSEN en la EA, ya que a través de la regulación de la γ secretasa determinan la forma de beta amiloide que se genera y por tanto su acumulación en el tejido cerebral.

Macroscópicamente, se produce una atrofia generalizada debido a una pérdida de neuronas, más grave en los lóbulos temporales, acompañada de una dilatación del sistema ventricular. Histológicamente, pueden encontrarse ovillos o madejas neurofibrilares y placas amiloideas (placas seniles o neuríticas), que no son patognomónicas de la enfermedad, pero que son muy frecuentes en el hipocampo y en el lóbulo temporal.

El neurotransmisor que con mayor frecuencia aparece disminuido es la somatostatina, aunque la acetilcolina es el que parece más relacionado con el grado de deterioro cognitivo.

1.2 Clínica

La EA se caracteriza por presentar un inicio insidioso y progresión lenta, con una evolución media de unos 8 o 10 años desde el inicio hasta la muerte. Podemos diferenciar tres fases de la enfermedad:

1. Estadio preclínico. El paciente presenta errores puntuales de memoria, sin que existan otros déficits. En estas fases iniciales, el paciente puede sufrir depresión que puede ser primaria y propia de la neurodegeneración o secundaria a la pérdida de independencia que experimenta por las dificultades progresivas.

2. Fase de estado. Alteración de la capacidad de aprendizaje y de la memoria reciente. En un principio, la memoria remota se mantiene intacta. De forma progresiva, va asociando alteraciones de otras funciones corticales que van aumentando en gravedad: afasias, apraxias, agnosias, alteraciones de la abstracción y de la ideación, falta de iniciativa etc.

3. Fases finales. Aumenta la severidad de todos los déficits previos. Los signos extra piramidales pueden aparecer solo en fases muy avanzadas, como rigidez, marcha

torpe, postura encorvada y bradicinesia generalizada. Generalmente la causa de la muerte suele ser una enfermedad intercurrente, sobre todo, infecciones respiratorias.

1.3 Factores de riesgo y factores protectores

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer es la edad. Sólo el 1-5% de casos de EA se encuentra determinado genéticamente². Aproximadamente en un 25% de los casos de causa genética la historia clínica revela antecedentes con una edad de debut precoz.

Se han implicado tres locus cromosómicos cuyas mutaciones se han asociado a un inicio precoz de la EA³:

- Gen de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21. En este caso la enfermedad aparece clásicamente en personas con síndrome de Down, en torno a los 40 años de vida y se transmite de padres a hijos, por lo que existen, habitualmente, antecedentes familiares de EA en los pacientes que desarrollan la enfermedad en edades precoces.
- Gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14. Se trata del locus más frecuentemente implicado en los casos de EA de inicio precoz (70%).
- Gen de la presenilina 2 en el cromosoma 1, con una incidencia muy baja.

La presencia del alelo E4 de la apolipo-proteína E (relacionada con la hiperlipoproteinemia y la hipercolesterolemia familiar). Éste tiende a producir una acumulación amiloide en el cerebro antes de que aparezcan los primeros síntomas de la EA. Por ende, la deposición del beta amiloide tiende a preceder la clínica de la EA, de inicio más tardío que los mencionados anteriormente. Estas mutaciones tienen como resultado, entre otros efectos, el aumento de la concentración de beta amiloide.

Por otro lado, los factores de riesgo asociados a la enfermedad esporádica son^{4,5}:

- Edad.
- Sexo. Más frecuente en mujeres que en varones.
- Factores de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo.
- Depresión mayor.

Como **factores protectores** se han descrito^{6,7,8}:

- Alto nivel cultural.
- Dieta mediterránea, por su papel en la prevención del desarrollo de enfermedades cardiovasculares y por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes.
- Prevención de los factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, la obesidad, la dislipemia, la hipertensión arterial o la diabetes.
- Ejercicio físico regular.

1.4 Epidemiología

La edad de inicio de los síntomas de la EA está en torno a los 65 años, duplicando la prevalencia cada 5 años. En Europa, su prevalencia es del 5,05%, siendo mayor en mujeres que en hombres, con un 3,31% y 7,13%, respectivamente, y se encuentra una tendencia creciente por grupos de edad¹. Por su parte, el proyecto Zarademp (realizado en la ciudad de Zaragoza) revela una estabilización de la prevalencia en la población global y una disminución de la misma en los varones comprendidos en las edades 70 y 84 años⁹.

Su densidad de incidencia en Europa es de 11,08 por 1.000 personas-año, siendo en los hombres y las mujeres de 7,02 por 1.000 personas-año y 13,25 por 1.000 personas-año, respectivamente, con igual tendencia creciente con el aumento de la edad¹.

1.5 Justificación y objetivos

La EA constituye un serio problema de salud pública, por ser una enfermedad de alto coste económico y social, por lo difícil y tardío de su tratamiento así como por su curso progresivo e invalidante. Por ello, el presente trabajo se presenta como una revisión bibliográfica de la literatura, con los siguientes objetivos:

Objetivo general:

1. Identificar los biomarcadores asociados a la EA, que originan daños estructurales cerebrales.

Objetivos específicos:

2. Asimismo, se va a tratar en profundidad el papel de la apolipo-proteína E en el desarrollo tardío de esta enfermedad, en concreto la presencia del alelo E4 en la misma, que determina una alteración del perfil lipídico y como consecuencia una aterosclerosis temprana.
3. Identificación de otros factores de riesgo
4. Identificación de factores protectores de la enfermedad, relacionados sobre todo con el estilo de vida.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura científica existente desde 1998 hasta 2017.

2.1 Fuentes bibliográficas utilizadas

Las bases de datos y buscadores biomédicos consultados fueron: Medline (Pubmed), Google académico, Dialnet y el buscador de la Universidad de Zaragoza, Alcorze.

2.2 Estrategias de búsqueda

Para realizar la búsqueda bibliográfica, se utilizó el método PICO (paciente, intervención, comparación y resultado), basado en el sistema de evidencia científica. Teniendo como referencia dicho modelo, la estrategia de búsqueda en este caso ha sido la siguiente:

PACIENTE CON PROBLEMA DE INTERÉS	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS
Paciente con presencia del alelo E4 de la APOE, biomarcadores específicos del LCR (beta amiloide, proteína TAU, etc.) y otros factores de riesgo cardiovascular.	Determinación genética del alelo E4 de la APOE; determinación analítica y bioquímica de los biomarcadores en el LCR; identificación de los factores de riesgo cardiovascular.	Personas con ausencia del alelo E4 de la APOE, biomarcadores específicos del LCR (beta amiloide, proteína TAU, etc.) y otros factores de riesgo cardiovascular.	Determinar si el paciente problema tiene una mayor susceptibilidad de padecer la enfermedad que el paciente comparación.

Se han utilizado como palabras clave “Alzheimer’s disease” combinado por un lado con los términos “CSF biomarkers” y “APOE-4”; por otro lado con los términos “risk factors” y “protective factors”.

```
((("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields]) AND s[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields])) AND (csf[All Fields] AND ("biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields]))) AND ("apolipoproteins e"[MeSH Terms] OR "apolipoproteins e"[All Fields] OR "apoe"[All Fields])
```

```
((("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields]) AND s[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields])) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields])) AND ("protective factors"[MeSH Terms] OR ("protective"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "protective factors"[All Fields])
```

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

- **Tipo de población:** Pacientes mayores de edad, a partir de 18 años.
- **Diseño del estudio:** Ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios transversales.
- **Idioma:** Inglés y español.
- **Fecha:** Todos los estudios publicados entre el año 1998 y 2017.

Se incluyeron aquellos estudios que analizaran el papel de la APOE en desarrollo precoz de deterioro cognitivo, estudios que explicasen el papel de biomarcadores como el beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo, que originan daños estructurales en el cerebro, así como aquellos estudios que incluyeran una determinación de los genes implicados en el deterioro cognitivo.

Se excluyeron aquellos estudios que analizaran otro tipo de demencias que no fueran la enfermedad de Alzheimer, así como estudios que se ciñesen a los cambios degenerativos y estructurales cerebrales analizados con pruebas de imagen.

2.4 Evaluación, síntesis y clasificación de la evidencia científica.

Los niveles de evidencia científica en medicina se exponen en la siguiente tabla:

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos Controlados (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ ECA* individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

Sackett DL, Haynes, RB, Guyatt GH, Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.

* ECA: Ensayo clínico y aleatorizado.

3. RESULTADOS

3.1 Biomarcadores asociados a la EA

Los pacientes con EA presentan una concentración disminuida de beta-amiloide 42 y un incremento de los valores de tau total y tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo (LCR), comparado con los controles¹⁰. Otro de los péptidos resultantes de la degradación de la proteína precursora de amiloide, el péptido A β 40, no varía en su concentración durante el desarrollo de la enfermedad. El uso del cociente A β 42:A β 40 podría evitar los falsos negativos en aquellos casos que partan de cifras muy elevadas de producción de péptidos amiloides¹¹.

La presencia en el líquido cefalorraquídeo de estos biomarcadores se relaciona con anomalías patológicas estructurales neurofibrilares en el cerebro. La carga total de beta amiloide en éste, se correlaciona inversamente con el nivel de beta-amiloide 42 en el LCR. De esta manera, el número de placas neuríticas es un predictor significativo de disminución del nivel de beta-amiloide 42 en el LCR y del aumento del nivel de tau en el mismo¹².

Estudios que examinaron una muestra prospectiva de pacientes, dieron cifras cercanas al verdadero rendimiento de proteína tau y beta-amiloide 42 en el LCR. El valor predictivo para la EA fue superior al 90%¹³.

3.2 Apolipoproteína E

La ApoE humana, circula en el plasma asociada con todas las clases de lipoproteínas. Constituye una llave moduladora de la homeostasis del colesterol y lípidos sanguíneos¹⁴. La variabilidad genética del polimorfismo del gen ApoE se considera un importante factor asociado a la predisposición de las enfermedades que afectan el metabolismo lipídico, a las enfermedades coronarias y a la EA, entre otras¹⁵.

El alelo 4 del gen de la ApoE es un factor de riesgo importante, reconocida como el factor de riesgo genético identificable más común para la EA de aparición tardía en la mayoría de las poblaciones. El alelo e4 de la APOE es uno de los tres alelos comunes (e2 e3 y e4) generados por sustituciones de cisteína / arginina en dos sitios polimórficos. A diferencia de las mutaciones patogénicas en el precursor amiloide o en las presenilinas, los alelos ApoE4 aumentan el riesgo de EA, pero no garantizan la enfermedad, incluso cuando están presentes en homocigosis¹⁶.

La deposición de amiloide parece agravarse en pacientes con enfermedad cerebral de vasos pequeños, especialmente en portadores del gen ApoE4, proporcionando evidencia de sinergia fisiopatológica entre estos tres factores biológicos¹⁷.

Estudios prospectivos, llegaron a la conclusión de que cuando los participantes se dividieron según la ausencia o presencia del alelo ApoE4, los sujetos de control con al menos un alelo e4 tenían niveles significativamente menores de beta-amiloide (1-42) en LCR pero no tau, con respecto a los sujetos de control sin un alelo ApoE4¹⁸.

Sin embargo, Lautner et al, afirmaron en sus estudios que, aunque efectivamente los niveles de beta-amiloide (1-42) en el líquido cefalorraquídeo están fuertemente asociados con el diagnóstico de EA, la acumulación cortical de beta-amiloide es independiente del genotipo e4 de la APOE. Los niveles en el LCR del genotipo ApoE4 y beta-amiloide (1-42) fueron predictores independientes del diagnóstico de EA¹⁹.

Monge-Argilés et al, en un estudio longitudinal prospectivo, determinaron que la presencia de ApoE4 no parece ser un factor determinante para el desarrollo de la EA, ya que las variables de LCR tienen una mayor influencia en la progresión a la enfermedad²⁰.

Por otro lado, Desikan et al, demostraron una interacción significativa solo entre tau fosforilada y beta-amiloide (1-42) en LCR en la tasa de disminución de la materia gris de la corteza entorrinal, lo que indica una atrofia elevada con el tiempo en individuos con aumento de ambos biomarcadores. El genotipo e4 de la ApoE se asoció de manera significativa y específica con beta-amiloide (1-42). Sin embargo, la interacción por separado entre el genotipo ApoE4 y beta-amiloide (1-42) o tau fosforilada en la tasa de atrofia de la corteza entorrinal no fue significativa²¹.

Otra asociación interesante, fue descrita por Mendonça et al. En el cerebro con EA los sistemas antioxidantes son menos funcionales, pudiendo guiar a un incremento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y de las especies reactivas de nitrógeno que reaccionarían con biomoléculas, incluyendo proteínas, lípidos, hidratos de carbono, ADN y ARN, provocando alteraciones en su estructura y la pérdida de sus funciones. En este estudio, el genotipo GSTM1 nulo de la enzima GST presentó una frecuencia significativamente incrementada en los pacientes con EA y el genotipo GSTM1 silvestre una frecuencia significativamente incrementada en los sanos. Asimismo, la combinación GSTT1+/GSTM1- es más frecuente en los pacientes con EA con respecto a los sanos. Estos resultados sugieren que el genotipo GSTM1 nulo y la combinación GSTT1+/GSTM1- estarían confiriendo hasta 2 veces mayor riesgo de padecer EA en quienes lo portan. Las frecuencias de las combinaciones genotípicas GSTT1+/GSTM1-/e3e4 y GSTT1+/GSTM1-/e4e4 estaban significativamente incrementadas en los pacientes con respecto a los individuos sanos, mostrando que la presencia de las mismas podría conferir susceptibilidad al desarrollo de EA y que el riesgo que parece conferir la presencia de uno o 2 alelos e4 del gen APOE se incrementa en aquella combinación donde el gen GSTM1 está ausente. Por lo tanto, un aumento en la agregación del péptido A debido a la isoforma e4 de la ApoE, junto con la disminución de defensas antioxidantes, como consecuencia de la eliminación homocigota del gen GSTM1, podrían estar causando un mayor estrés oxidativo y, por ende, una mayor muerte neuronal, explicando así cómo el riesgo proporcionado por el alelo e4 del gen APOE se ve aumentando en ausencia del gen GSTM1. Los péptidos

A son componentes de las placas seniles que inician la degeneración de las neuronas del cerebro en la EA al incrementar las ERO que pueden exceder las capacidades de defensa de la célula. Al comparar las frecuencias de los genotipos Ala-9Val del gen MnSOD, el genotipo Ala/Ala presentó una frecuencia significativamente incrementada en pacientes con respecto a sanos. Además, al evaluar el efecto combinado del gen MnSOD y APOE, las frecuencias de las combinaciones AlaAla/e3e4 y AlaVal/e4e4 estaban significativamente incrementadas en pacientes con respecto a sanos, sugiriendo que la presencia de las mismas pudiesen conferir susceptibilidad al desarrollo de EA. Por lo tanto, la presencia del alelo Ala, asociado con una mayor actividad de la enzima MnSOD humana, y la presencia del alelo e4 favorece el desarrollo de la EA. Cabe destacar que el riesgo que confieren los genotipos e3e4 y e4e4 se incrementa aproximadamente 2 veces al estar en combinación con los genotipos AlaAla y AlaVal del gen MnSOD²².

Por otro lado, Bonham et al, encontraron una interacción estadística entre la dosis elevada de C3 y ApoE4 en biomarcadores indicativos de una elevada patología amiloide y tau. Llegaron a la conclusión de que C3 se asocia con tau fosforilada solo después de ajustar por amiloide, lo que sugiere que éste puede mediar la relación entre la inflamación y la patología tau. Sus hallazgos subrayan la importancia de ApoE4 en la regulación de los efectos putativos de C3 tanto en amiloide como en tau fosforilada²³.

Otros estudios asocian los niveles de neurogranina con la APOE. Los niveles de ésta fueron significativamente más altos en portadores de ApoE4 en comparación con aquéllos no portadores de dicho gen, y con DCL. Los niveles de Ng entre los portadores de APOE4 y los no portadores con EA, no difirieron. Asimismo, los niveles de Ng se correlacionaron con los niveles de tau y A β 42. Niveles significativamente mayores de Ng en LCR en portadores de ApoE4 con DCL pueden reflejar una lesión sináptica subyacente al deterioro cognitivo temprano. La neurogranina puede ser un biomarcador temprano de EA e importante para el diagnóstico de la enfermedad en portadores de ApoE4²⁴.

3.3 Factores de riesgo

3.3.1 Sexo

Las mujeres posmenopáusicas constituyen más del 60% de la población afectada de EA y son las que soportarán la mayor carga de la enfermedad.

Las mujeres con una copia del alelo e4 de la ApoE tienen cuatro veces más riesgo de padecer EA, mientras que las mujeres y los hombres con dos copias del alelo ApoE4 exhiben un aumento de hasta 15 veces de padecer el riesgo y una edad de inicio significativamente menor en comparación con pacientes con EA que llevan los alelos -e2 o -e3 de la ApoE. Las mujeres diagnosticadas con deterioro cognitivo leve progresaron a tasas más rápidas de deterioro cognitivo completo que los hombres. Además, las mujeres tenían una tasa de aceleración mayor del deterioro cognitivo en relación con los hombres. En general, las mujeres portadoras de e3 / e4 a menudo muestran un declive más rápido relacionado con la edad y un mayor deterioro de la cognición que los hombres ancianos e3 / e4⁴.

Tanto el estrógeno como la testosterona demuestran cualidades neuroprotectoras y se han implicado en el desarrollo y la progresión de la EA. El envejecimiento causa una disminución en los niveles de testosterona y estrógeno, que varios estudios han relacionado con un aumento en la incidencia de EA. Muchos estudios que se centran en la relación entre el estrógeno, la EA y el cerebro femenino han descubierto que el aumento de la EA en las mujeres no se debe a su mayor esperanza de vida; el cerebro femenino parece ser más vulnerable a la EA. Las mujeres muestran mayor carga de beta amiloide y cantidad de placas neuríticas en comparación con los homólogos masculinos. Las propiedades neuroprotectoras provienen de la conexión del estrógeno con la familia Bcl2 en las vías apoptóticas, involucradas en excitotoxicidad, inflamación, y el estrés oxidativo.

Se cree que la disminución del nivel de estrógeno resultante de la menopausia causa una mayor vulnerabilidad de la mujer a la EA. Muchas mujeres con EA tienen

niveles de estrógeno más bajos de lo normal y los estudios han demostrado que el estrógeno bajo aumenta la incidencia de la enfermedad. A pesar de estos vínculos entre el estrógeno y la EA, los resultados son contradictorios en cuanto al uso de terapia hormonal sustitutiva para el desarrollo y la progresión de EA. La mayoría de los estudios sugieren que esta terapia de sustitución hormonal es beneficiosa si se adhiere a un régimen a largo plazo y disminuye el riesgo de disfunción cognitiva mientras que los otros estudios no son concluyentes sobre el beneficio general. El momento en que se administra también puede afectar el riesgo de EA, ya que si se hace cinco años o más después de la menopausia puede negar su función protectora en la reducción del riesgo de desarrollar EA²⁵.

3.3.2 Depresión mayor

En un estudio prospectivo llevado a cabo durante un período de 7 años a miembros del clero católico que se sometieron a pruebas clínicas anuales, que tenían una edad ≥ 65 años y que no tenían evidencia clínica de EA, Wilson y sus colegas, llegaron a la conclusión de que los síntomas depresivos en personas mayores puedan estar asociados con el riesgo de desarrollar una demencia tipo Alzheimer²⁶.

En la misma línea apuntan otros estudios que indican que una historia de depresión mayor es otro factor de riesgo compartido para la EA. Actualmente se reconoce ampliamente que la depresión mayor es un factor de riesgo de enfermedad coronaria, basado en el trabajo que demuestra que los factores psicosociales como la disforia crónica, la ansiedad, la pérdida percibida de locus de control y el estrés percibido son muy predictivos de infarto de miocardio incidente. Casi uno de cada cinco pacientes con enfermedad cardiovascular padece trastorno depresivo mayor. La depresión puede estar directamente relacionada con la isquemia cerebral secundaria a la reducción del flujo sanguíneo cerebral y se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. La hiperhomocisteinemia se ha demostrado tanto en la EA como en la depresión mayor, vinculando por tanto la enfermedad cardiovascular con la EA²⁷.

3.3.3 Factores de riesgo cardiovascular

Metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus

En el cerebro, la DM2 se ha asociado con infartos y atrofia. Se ha demostrado que el riesgo de demencia y de padecer EA es mayor en individuos con DM2. Además del daño microvascular, otros mecanismos potenciales que relacionan a la DM2 con la EA son la neurotoxicidad directa debido al aumento de los niveles de glucosa e insulina. Un nivel más alto de glucosa circulante es tóxico para las células nerviosas, ya que causa glicación de proteínas y estrés oxidativo. La insulina está involucrada en la eliminación del beta amiloide del cerebro, y los niveles más altos de insulina pueden alterar este metabolismo, lo que lleva a una mayor carga de amiloide β ^{28, 29}.

Durante el seguimiento en el estudio de Rotterdam, 126 pacientes se volvieron dementes, de los cuales 89 tenían EA. La diabetes mellitus casi duplicó el riesgo de demencia y EA. Los pacientes tratados con insulina tenían el mayor riesgo de demencia³⁰.

En un estudio de seguimiento durante un máximo de 11 años de la población taiwanesa, los pacientes diabéticos experimentaron una mayor incidencia de AD que los sujetos no diabéticos. DM, edad, sexo femenino, hipertensión, antecedentes de ictus previos, y el estado de urbanización, se asociaron independientemente con el mayor riesgo de EA. Ni la monoterapia ni la terapia de combinación con medicamentos antidiabéticos orales se asociaron con el riesgo de EA después de ajustar por factores de riesgo y por la duración de la DM desde el diagnóstico. Sin embargo, se encontró que la terapia de combinación con insulina se asoció con un mayor riesgo de EA. La DM recientemente diagnosticada se asoció con un mayor riesgo de EA. El uso de agentes hipoglucemiantes no mejoró el riesgo³¹.

Otros estudios longitudinales prospectivos reportaron que el riesgo de EA se duplicó en el 39% de la muestra estudiada con hiperinsulinemia y fue más alto en personas sin diabetes. La hiperinsulinemia también se relacionó con una disminución

significativa en las puntuaciones cognitivas relacionadas con la memoria, pero no con la disminución en otros dominios cognitivos³².

En la revisión llevada a cabo por de la Monte, la creciente evidencia respalda el concepto de que la EA es una enfermedad metabólica mediada por deficiencias en la capacidad de respuesta de la insulina en el cerebro, la utilización de glucosa y el metabolismo energético, que conducen a un aumento del estrés oxidativo, inflamación y empeoramiento de la resistencia a la insulina. Además, los trastornos metabólicos contribuyen directamente a las anomalías estructurales, funcionales, moleculares y bioquímicas que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer, como la pérdida neuronal, la desconexión sináptica, la hiperfosforilación de tau y la acumulación de beta amiloide. Debido a que las anomalías fundamentales en la EA representan efectos de la resistencia y deficiencia de insulina cerebral, y las consecuencias moleculares y bioquímicas se superponen con diabetes tipo 1 y tipo 2, sugirió el término "diabetes tipo 3" para explicar las anomalías subyacentes asociadas con el tipo AD neurodegeneración³³.

Se ha demostrado que la metformina reduce el riesgo de EA y actualmente se está estudiando en ensayos clínicos con resultados preliminares prometedores en pacientes con DCL. Otros estudios han considerado el uso de insulina intranasal, que se ha demostrado que ejerce un efecto modesto sobre el rendimiento de la memoria en pacientes con EA³⁴.

Dislipemia

El metabolismo del colesterol juega un papel importante en el sistema nervioso central, ya que el cerebro es un órgano rico en colesterol, que comprende el 25% del colesterol del cuerpo. Los niveles de colesterol influyen en la eliminación de beta amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares a través de la acción en las balsas lipídicas localizadas en las membranas neuronales.

Fuera del cerebro, la aterosclerosis es una consecuencia frecuente del colesterol alto y es un factor de riesgo importante para la enfermedad cerebrovascular isquémica. La contribución de la aterosclerosis, una consecuencia frecuente del colesterol alto, es un importante factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular isquémica²⁷.

En la revisión llevada a cabo por de Bruijn y sus colegas, se sugirió la hipercolesterolemia como un factor de riesgo para la EA dado el papel del colesterol en el aclaramiento de beta amiloide. Algunos estudios analizados encontraron que la hipercolesterolemia en la mitad de la vida se asoció con un mayor riesgo de EA, mientras que en los últimos años de la vida no hubo asociación. Una explicación es que un nivel alto de colesterol en la mitad de la vida es un factor de riesgo de EA, mientras que niveles más bajos de colesterol en la edad tardía probablemente reflejan una enfermedad preclínica, ya que los hábitos de vida y dietéticos cambian en individuos con demencia subclínica²⁸.

Las investigaciones llevadas a cabo por Li y sus colegas, demostraron una asociación entre el uso previo de estatinas y la carga de ovillos neurofibrilares en la autopsia³⁵.

El estudio LEADe, un ensayo controlado aleatorizado a gran escala que evalúa la terapia con estatinas como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, la atorvastatina no se asoció con un beneficio clínico significativo durante 72 semanas. Este tratamiento fue generalmente bien tolerado sin eventos adversos inesperados³⁶.

A pesar de que hay controversia entre los diferentes estudios, parece que, en general, las publicaciones apoyan la teoría de que el colesterol y los triglicéridos elevados son un factor de riesgo para EA o demencia vascular. Disminuir las cifras altas de colesterol, principalmente mediante el tratamiento con estatinas, puede tener un efecto preventivo para evitar el desarrollo de estas enfermedades, aunque

si la demencia está establecida ya no se pueda evitar su progresión. Por otra parte la administración, sobre todo a partir de la ingesta en la dieta, de ácidos omega 3 tiene un efecto claramente beneficioso en la protección del deterioro cognitivo³⁷.

Hipertensión

La hipertensión crónica, un factor de riesgo común de ECV, causa un engrosamiento de las paredes de los vasos, elasticidad reducida del vaso y estrechamiento de la luz, especialmente en vasos pequeños. Estas secuelas resultan en un flujo sanguíneo cerebral reducido, un paso prominente en la fisiopatología de la EA. También compromete la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que produce edema cerebral y la introducción de elementos sistémicos en el parénquima cerebral. La hipertensión registrada 15 años antes se ha asociado con volúmenes cerebrales más pequeños en áreas típicamente afectadas por AD, como el hipocampo²⁷.

En el Estudio Neurocognitivo de Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades, hallaron que la hipertensión de 15 a 24 años antes es relevante para los volúmenes cerebrales actuales. La hipertensión seguida de hipotensión parece particularmente perjudicial³⁸.

El estudio Framingham, llegó a la conclusión de que los efectos adversos de la obesidad y la hipertensión en los hombres son independientes y acumulativos con respecto al déficit cognitivo³⁹.

Los resultados del estudio de Rotterdam y el estudio Gothenburg H-70 sugirieron una asociación inversa entre la presión arterial y el riesgo de demencia en personas de edad avanzada con medicamentos antihipertensivos. Posiblemente, necesiten niveles de presión arterial más altos para mantener una perfusión cerebral adecuada. Alternativamente, la presión arterial más baja puede ser secundaria a lesiones cerebrales en las etapas preclínicas de la demencia⁴⁰.

En el estudio de envejecimiento de Honolulu-Asia, la presión arterial no se asoció con el riesgo de demencia en hombres tratados. Estos resultados fueron consistentes para la enfermedad de Alzheimer la enfermedad y la demencia vascular. Este estudio sugiere que los niveles elevados de presión arterial en la mediana edad pueden aumentar el riesgo de demencia tardía en los hombres que nunca se trataron con medicamentos antihipertensivos⁴¹.

Según los resultados arrojados por el proyecto de Kungsholmen, tanto la presión diastólica y sistólica alta están asociadas con un mayor riesgo de EA y de demencia en esta población de edad avanzada. El proceso aterosclerótico puede explicar las asociaciones observadas. Además, la presión diastólica baja puede aumentar el riesgo de demencia al afectar la perfusión cerebral⁴².

En la misma línea, el estudio Ginkgo de la memoria, indicó que el uso de diuréticos, IECAs y ARA 2, además de la presión arterial sistólica media o independientemente de ella, se asoció con un menor riesgo de demencia por EA en participantes con cognición normal, mientras que solo el uso de diuréticos se asoció con un riesgo reducido en participantes con DCL⁴³.

Asimismo, el estudio del condado de Cache, halló que los diuréticos ahorradores de potasio, se asocian con una incidencia reducida de EA⁴⁴.

Otro estudio prospectivo llegó a la conclusión de que la elevación de la presión arterial sistólica y la concentración alta de colesterol sérico, y en particular la combinación de estos riesgos, en la mediana edad aumentan el riesgo de la enfermedad de Alzheimer en etapas posteriores de la vida⁴⁵.

Obesidad

De forma similar a la hipertensión y los niveles elevados de colesterol, la asociación entre la obesidad y el riesgo de demencia y EA cambia con la edad. La obesidad en la mitad de la vida se asocia con un mayor riesgo de demencia y EA,

mientras que en la vejez, un mayor peso corporal parece tener un efecto protector. Las personas con demencia subclínica pierden peso gradualmente debido a un estilo de vida alterado y una menor ingesta de alimentos, por lo que el bajo peso corporal también puede ser un síntoma temprano de demencia. En contraste, la obesidad en la mitad de la vida aumenta el riesgo de muchas enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades vasculares, y podría estar relacionada con un mayor riesgo de demencia y EA a través de esas vías.²⁷

En un estudio longitudinal, Whitmer y sus colegas, dilucidaron que la obesidad central en la mediana edad aumenta el riesgo de demencia independientemente de la diabetes y las comorbilidades cardiovasculares⁴⁶.

El estudio Framingham, llegó a la conclusión de que los efectos adversos de la obesidad y la hipertensión en los hombres son independientes y acumulativos con respecto al déficit cognitivo³⁹.

Tabaco

En un estudio transversal, Bazzano y sus colegas, relacionaron el tabaquismo con niveles elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno y homocisteína. En comparación con no fumar cigarrillos, el consumo de cigarrillos actual informó que el nivel de proteína C reactiva era detectable o clínicamente elevado con niveles elevados de fibrinógeno y homocisteína. Hubo relaciones positivas y significativas dosis-respuesta entre las medidas de fumar cigarrillos y niveles elevados de novela factores de riesgo. Estos hallazgos sugieren que la inflamación y la hiperhomocisteinemia pueden ser mecanismos importantes por los cuales fumar promueve la enfermedad aterosclerótica⁴⁷.

En una revisión sistemática se halló que aunque la nicotina puede ayudar al tiempo de reacción, el aprendizaje y la memoria, fumar aumenta el riesgo

cardiovascular, y que hacerlo en la actualidad aumenta el riesgo de la EA y puede aumentar el riesgo de otros tipos de demencia⁴⁸.

En la misma línea, otra revisión basada en varios estudios longitudinales como el Rotterdam Study o como el Honolulu-Asia Ageing Study, halló que el riesgo de demencia en los fumadores era mayor que en los no fumadores. Además, el Estudio de Envejecimiento de Honolulu-Asia encontró que el número de paquetes-años estaba relacionado con la carga de amiloide en el cerebro de una manera dosis-respuesta. Fumar contribuye a la aterosclerosis y se ha relacionado con la enfermedad cerebral de vasos pequeños. Además, el tabaco contiene muchas neurotoxinas, que pueden causar daño neuronal directo⁴¹.

3.4 Factores protectores

En un ensayo clínico llevado a cabo por Baker et al, utilizando una metodología controlada rigurosa, se demostró un efecto de mejora de la cognición del ejercicio aeróbico para adultos mayores intolerantes a la glucosa⁴⁹.

Otro estudio indicó que una mayor capacidad aeróbica y la realización de actividad física diaria se asociaron con un mejor funcionamiento ejecutivo y una mayor velocidad de procesamiento y memoria verbal. La adherencia a la dieta DASH se vinculó con una mejora en la memoria verbal. El perfil de riesgo de accidente cerebrovascular se relacionó con una velocidad de procesamiento ejecutivo más pobre. Los niveles más altos de actividad física, la aptitud aeróbica y la adherencia a la dieta DASH se asocian con un mejor rendimiento neurocognitivo en adultos con deterioro en la cognición. Estos hallazgos sugieren que la adopción de hábitos de vida saludables podría reducir el riesgo de deterioro neurocognitivo en adultos mayores vulnerables⁵⁰.

En la misma línea, Baumgart y sus colegas demostraron que la actividad física regular y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular (diabetes, obesidad, tabaquismo e hipertensión) reducen el riesgo de deterioro cognitivo y pueden reducir

el riesgo de demencia. Por otra parte, una dieta saludable, el aprendizaje permanente y el entrenamiento cognitivo también pueden reducir el riesgo de deterioro cognitivo⁵¹.

Otro estudio prospectivo llevado a cabo en la ciudad china de Tianjin, indicó que la prevalencia de la demencia fue menor en las personas mayores con educación superior en las universidades de esta ciudad que en la población general. Los factores de riesgo para la demencia incluyeron el historial de la enfermedad, los hábitos de vida y la muerte temprana de los padres⁵².

Vergheze y sus colegas, en una cohorte prospectiva de ancianos mayores de 75 años, indicaron que la participación en actividades de ocio se asociaba con un menor riesgo de demencia, incluso después del ajuste para el estado cognitivo de línea de base y después de la exclusión de los sujetos con posible demencia preclínica⁵³. Sin embargo, otro estudio halló que los factores del estilo de vida posterior no se asociaron con la aparición o la ausencia de los biomarcadores relacionados con la EA o con la conversión a demencia de tipo EA. El genotipo ApoE4 no influyó en dichos resultados⁵⁴.

4. DISCUSIÓN

La EA es una enfermedad multifactorial y multietiológica cuyo factor de riesgo más importante es la edad. La mayor esperanza de vida actual, está provocando que crezca de manera progresiva su prevalencia. Éste, así como otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad como el sexo, no son modificables ni se puede actuar contra ellos.

Tampoco se puede intervenir sobre los agentes genéticos. La enfermedad familiar, que determina la aparición de la misma a unas edades muy tempranas, no se puede prevenir y los pacientes afectados con estas mutaciones, padecerán la enfermedad tarde o temprano.

Asimismo, ser portador del alelo 4 de la ApoE también es un factor de riesgo importante para desarrollar la enfermedad en las postrimerías de la vida del sujeto que la padece. Dicha mutación, determina una mayor absorción lipídica intestinal. Este hecho provoca un aumento de los niveles de colesterol en sangre y un metabolismo de los lípidos patológico, lo que supone un factor de riesgo cardio y cerebrovascular. Diversos estudios han encontrado asociación estadística significativa entre la presencia del alelo 4 de la APOE y la enfermedad de pequeños vasos, así como la aparición de marcadores asociados a la EA como el beta amiloide.

La determinación de dicha mutación en la mitad de la vida del sujeto, cuando todavía no han aparecido complicaciones cardiovasculares ni hay signos de demencia, podría ser beneficioso, ya que sería posible seguir más cerca al sujeto, llevando a cabo medidas de prevención tanto primaria (cuidando la dieta y el ejercicio para evitar la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular, de los que se hablará más adelante) como secundaria, es decir, tratar con medidas higienicodietéticas y farmacológicas la dislipemia establecida.

Pero donde sí se puede intervenir enérgicamente es en la prevención de los factores de riesgo cardiovascular, como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II, la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo. Todos ellos son factores que contribuyen al desencadenamiento de eventos cardio y cerebrovasculares, principalmente, que son potencialmente mortales.

Muchos estudios de una alta evidencia científica han demostrado la asociación causal entre el deterioro cognitivo (principalmente demencia tipo Alzheimer) y la enfermedad cerebrovascular. Cada uno de los factores citados anteriormente, de manera individual, pueden propiciar la acumulación de beta amiloide en el LCR y en el cerebro a largo plazo, así como producir una atrofia encefálica que justifique la demencia en el sujeto. A largo plazo, y a mayor edad del paciente, los efectos que en los vasos sanguíneos producen los factores de riesgo citados anteriormente, propician un deterioro cognitivo progresivo, mayor cuantos más sean los factores actuando sobre el organismo.

De esta manera, se puede comprobar que un agente etiológico importante de la EA son el conjunto de los factores de riesgo cardiovascular. Éstos por un lado pueden evitarse, y por otro, son potencialmente reversibles. Esto es muy importante ya que se pueden aplicar medidas de prevención.

Como se ha expuesto en el apartado de los resultados, también existen una serie de factores protectores de la enfermedad, como es el alto nivel cultural del sujeto; una dieta sana y variada, siendo el paradigma la dieta mediterránea, con un alto contenido en antioxidantes y ácidos grasos insaturados; el ejercicio aeróbico diario, un higiene de sueño y unos hábitos nocturnos adecuados; evitar el tabaco y los agentes contaminantes del aire, así como el estrés.

Como se podrá inferir de todo esto, los factores protectores expuestos, y las medidas preventivas de los factores de riesgo cardiovascular, véase dieta adecuada, ejercicio y no fumar, suponen las dos caras de una misma moneda: trabajar e incidir en

los factores protectores, equivale a establecer medidas de prevención primaria, que pueden retrasar la aparición de dichos factores de riesgo, incluso que no aparezcan nunca.

En cuanto a la prevención secundaria, si la hipertensión arterial, la DM tipo II o la dislipemia se diagnostican pronto, se pueden tratar con las medidas higienicodietéticas y los hábitos saludables citados anteriormente, y con fármacos como los anti hipertensivos, los anti diabéticos orales y la insulina o las estatinas, fármacos muchos ellos que se han visto que aumentan la supervivencia y retrasan la aparición de la demencia.

Por tanto, todo ello tiene un gran interés, ya que la implementación de estas medidas puede ser muy importante a la hora de revertir o retrasar la aparición de dicho deterioro cognitivo, con lo que ello supone de ahorro sanitario, sufrimiento familiar, comorbilidad y problemática del cuidador...

Sin embargo en el anciano las cosas no están tan claras. Parece que unos niveles mayores de colesterol ejercerían un papel protector a edades avanzadas a nivel neurológico, y que las medidas efectivas para luchar contra la obesidad en edades más tempranas, serían fútiles en el anciano, ya que el peligro de la desnutrición conlleva una gran comorbilidad. Asimismo, falta investigar sobre si las medidas de prevención ya citadas, serían de utilidad en la enfermedad ya establecida y si tendrían algún efecto beneficioso sobre los pacientes.

5. CONCLUSIONES

Está claro que hay que seguir investigando para saber cuál es la influencia exacta de los factores de riesgo cardiovascular en el deterioro cognitivo. No está claro el papel exacto de la fisiopatología, por lo que no se sabe sobre qué medidas sería necesario hacer mayor hincapié.

Quedan muchos enigmas por resolver todavía. Pero de lo que sí se está seguro, es, por un lado, en la intervención agresiva y temprana de la dislipemia sobre los pacientes diagnosticados de la mutación en el alelo 4 de la ApoE, que presumiblemente desarrollarán en la ancianidad la EA; y por otro lado, llevar a cabo las intervenciones de prevención primaria y secundaria en la población general adulta de los factores de riesgo cardiovascular para evitar futuros eventos cardio y cerebrovasculares, así como el deterioro cognitivo.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso F. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523—532.
2. Hoenicka J. Genes en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2006; 42 : 302-305.
3. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-Wide Association Studies in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*.2008;65(3):329–334.
4. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jun;160:134-47.
5. Li Y, Li Y, Li X, Zhang S, Zhao J, Zhu X, Tian G. Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. *PLoS One*. 2017 Jan 9;12(1):e0169650.
6. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, 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 Jun;11(6):718-26.
7. Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Jun 28;9(7).
8. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A. Diet, exercise habits, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2431; author reply 2431-2.
9. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C, Ventura T, Montañes JA, Lobo-Escolar A, Aznar S; ZARADEMP Workgroup.. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Oct;116(4):299-307.
10. Molinuevo Guix JL. Papel de los biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46(Supl. 1):39-41.

11. García-Ribas G, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2014;58 (07):308-317.
12. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S, et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *JAMA Neurology*. 2009;66(3):382–389.
13. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-A β 42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch. Neurol*. 2011; 58, 373–379.
14. J. Celaya J, A. Rodríguez, P. Michelle, A. Arends. Estudios de polimorfismos del gen (APOE) de la apolipoproteína-E (Apo E) y su relación con niveles elevados de colesterol total, lipoproteínas y triglicéridos séricos en niños de edad escolar. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon*. 2007; 38(Suppl 1):19-26.
15. Martha R, Isis A, Gloria R, Enio H, Pilar G, Carlos S. Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla, Colombia / APOE gene polymorphism analysis in Barranquilla, Colombia. *Biomédica [serial online]*. 2016;(1):52.
16. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem*. 2003;84:1215–36.
17. Kester MI, Goos JD, Teunissen CE, Benedictus MR, Bouwman FH, Wattjes MP, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM. Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. *JAMA Neurol*. 2014 Jul 1;71(7):855-62.
18. Sunderland T, Mirza N, Putnam KT, Linker G, Bhupali D, Durham R, Soares H, Kimmel L, Friedman D, Bergeson J, Csako G, Levy JA, Bartko JJ, Cohen RM. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for

Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov 1;56(9):670-6.

19. Lautner R, Palmqvist S, Mattsson N, Andreasson U, Wallin A, Pålsson E, Jakobsson J, Herukka SK, Owenius R, Olsson B, Hampel H, Rujescu D, Ewers M, Landén M, Minthon L, Blennow K, Zetterberg H, Hansson O; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.. Apolipoprotein E genotype and the diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *JAMA Psychiatry*. 2014 Oct;71(10):1183-91.

20. Monge-Argilés JA, Gasparini-Berenguer R, Gutierrez-Agulló M, Muñoz-Ruiz C, Sánchez-Payá J, Leiva-Santana C. Influence of APOE Genotype on Alzheimer's Disease CSF Biomarkers in a Spanish Population. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1390620.

21. Desikan RS, McEvoy LK, Holland D, Thompson WK, Brewer JB, Aisen PS, Andreassen OA, Hyman BT, Sperling RA, Dale AM. Apolipoprotein E ϵ 4 Does Not Modulate Amyloid- β -Associated Neurodegeneration in Preclinical Alzheimer Disease. *American Journal of Neuroradiology* Mar 2013, 34 (3) 505-510

22. de Mendonça E, Salazar Alcalá E, Fernández-Mestre M. Role of genes GSTM1, GSTT1, and MnSOD in the development of late-onset Alzheimer disease and their relationship with APOE*4. *Neurologia*. 2016 Oct;31(8):535-42.

23. Bonham LW, Desikan RS, Yokoyama JS; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.. The relationship between complement factor C3, APOE ϵ 4, amyloid and tau in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Jun 29;4(1):65.

24. Sun X, Dong C, Levin B, Crocco E, Loewenstein D, Zetterberg H, Blennow K, Wright CB; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.. APOE ϵ 4 carriers may undergo synaptic damage conferring risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2016 Nov;12(11):1159-1166.

25. Winkler JM, Fox HS. Transcriptome meta-analysis reveals a central role for sex steroids in the degeneration of hippocampal neurons in Alzheimer's disease. *BMC Syst Biol*. 2013 Jun 26;7:51.
26. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, Pilat J, Beckett LA, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):364-70.
27. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69-87.
28. de Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2014 Nov 11;12:130.
29. Abellan van Kan G, Rolland Y, Nourhashémi F, Coley N, Andrieu S, Vellas B. Cardiovascular disease risk factors and progression of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(3):240-6.
30. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1937-42.
31. Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY, Chiang CH, Huang PH, Chen TJ, Lin SJ, Chen JW, Chan WL. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1):e87095.
32. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1187-92.
33. de la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec;24(12):1954-60.

34. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, Pradabhan G, et al. Metformin in Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *J Alzheimers Dis* 2016;51:501–14.
35. Li X, Li TQ, Andreasen N, Wiberg MK, Westman E, Wahlund LO. The association between biomarkers in cerebrospinal fluid and structural changes in the brain in patients with Alzheimer's disease. *J Intern Med*. 2014 Apr;275(4):418-27.
36. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, Schwam E, Schindler R, Hey-Hadavi J, DeMicco DA, Breazna A; LEADe Investigators.. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010 Mar 23;74(12):956-64.
37. Soler I Ferrer C. Dislipemia y Demencia. *Alzheimer. Real Invest Demenc*. 2011;49:33-39.
38. Power MC, Schneider AL, Wruck L, Griswold M, Coker LH, Alonso A, Jack CR Jr, Knopman D, Mosley TH, Gottesman RF. Life-course blood pressure in relation to brain volumes. *Alzheimers Dement*. 2016 Aug;12(8):890-9.
39. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Feb;27(2):260-8.
40. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevansson O, Witteman JC, Lernfelt B, van Harskamp F, Hofman A, Breteler MM. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Jan-Feb;12(1):33-9.
41. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000 Jan-Feb;21(1):49-55.
42. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223-8.

43. Palta P, Carlson MC, Crum RM, Colantuoni E, Sharrett AR, Yasar S, Nahin RL, DeKosky ST, Snitz B, Lopez O, Williamson JD, Furberg CD, Rapp SR, Golden SH. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):123-130.
44. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, Tschanz JT, Mayer LS, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006 May;63(5):686-92.
45. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447-51.
46. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1057-64.
47. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 3;138(11):891-7.
48. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:367–78
49. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Cholerton BA, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Duncan GE, Mehta PD, Craft S. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(2):569-79.
50. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Lin PH, Kraus W, Doraiswamy PM, Burke J, Sherwood A. Lifestyle and Neurocognition in Older Adults With Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment. *Psychosom Med*. 2017 Jul/Aug;79(6):719-727.

51. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, 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 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
52. Wei CJ, Cheng Y, Zhang Y, Sun F, Zhang WS, Zhang MY. Risk factors for dementia in highly educated elderly people in Tianjin, China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Jul;122:4-8.
53. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2508-16.
54. Reijls BLR, Vos SJB, Soininen H, Lötjonen J, Koikkalainen J, Pikkarainen M, Hall A, Vanninen R, Liu Y, Herukka SK, Freund-Levi Y, Frisoni GB, Frölich L, Nobili F, Rikkert MO, Spuru L, Tsolaki M, Wallin ÅK, Scheltens P, Verhey F, Visser PJ. Association Between Later Life Lifestyle Factors and Alzheimer's Disease Biomarkers in Non-Demented Individuals: A Longitudinal Descriptive Cohort Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(4):1387-1395.

ANEXOS

AUTOR	TÍTULO	AÑO	NIVEL DE EVIDENCIA
Galasko D.	High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype.	1998	2B
Ott A.	Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study.	1999	2B
Launer LJ.	Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study.	2000	2B
Andreassen N.	Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice.	2001	2B
Kivipelto M.	Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study.	2001	2B
Rulitberg A.	Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study.	2001	2B
Wilson, R.S.	Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons	2002	2B
Verghese J	Leisure activities and the risk of dementia in the elderly	2003	3A
Bazzano LA.	Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States.	2003	2B
Qiu C.	Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study.	2003	2B
Elias MF.	Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study.	2003	2B
Sunderland T.	Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele.	2004	3B
Luchsinger JA	Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease.	2004	2B
Katharina Buerger	Increased levels of CSF phosphorylated tau in apolipoprotein E s4 carriers with mild cognitive impairment	2005	2B
Khachaturian AS	Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study.	2006	3A
A. Lobo	Prevalencia de demencia en una población del sur de Europa en dos períodos de tiempo diferentes: el proyecto ZARADEMP	2007	3B
Razay, G.	The metabolic syndrome and Alzheimer disease	2007	3B
Whitmer MA.	Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later.	2008	3A
Tapiola T.	Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain.	2009	2B
van Kan, GA	Cardiovascular Disease Risk Factors and Progression of Alzheimer's Disease	2009	2B
Baker, L.D.	Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease	2010	2B
Louis A.Profenno	Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders	2010	2B
Feldman HH	Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe.	2010	2B

AUTOR	TÍTULO	AÑO	NIVEL DE EVIDENCIA
Cristina Soler i Ferrer	Dislipemia y demencia	2011	4
R.S. Desikan	Apolipoprotein E E4 Does Not Modulate Amyloid-(3- Associated Neurodegeneration in Preclinical Alzheimer Disease	2012	3B
X. Li	The association between biomarkers in cerebrospinal fluid and structural changes in the brain in patients with Alzheimer's disease	2012	2B
Jessica M Winkler	Transcriptome meta-analysis reveals a central role for sex steroids in the degeneration of hippocampal neurons in Alzheimer's disease	2013	3B
Gelber RP.	Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study.	2013	2B
Winkler JM.	Transcriptome meta-analysis reveals a central role for sex steroids in the degeneration of hippocampal neurons in Alzheimer's disease.	2013	2A
E. de Mendonça	Role of genes GSTM1, GSTT1, and MnSOD in the development of late-onset Alzheimer disease and their relationship with APOE*4.	2014	3B
Kester MI.	Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers.	2014	2B
Lautner R.	Apolipoprotein E genotype and the diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease.	2014	2B
Chong-Juan Wei	Risk factors for dementia in highly educated elderly people in Tianjin, China	2014	3B
Renée FAG de Bruijn	Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease	2014	2A
Guiyou Liu	Cardiovascular disease contributes to Alzheimer's disease: evidence from large-scale genome-wide association studies	2014	3B
de la Monte SM.	Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review.	2014	2A
Huang CC	Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study.	2014	3A
J. A. Monge-Argilés	Influence of APOE Genotype on Alzheimer's Disease CSF Biomarkers in a Spanish Population	2015	2B
Matthew Baumgart	Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective	2015	4
Tiia Ngandu	A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial	2015	2A
Luke W. Bonham	The relationship between complement factor C3, APOE ε4, amyloid and tau in Alzheimer's disease	2016	3B
Sun X.	APOE ε4 carriers may undergo synaptic damage conferring risk of Alzheimer's disease.	2016	3B
Brandalyn C.Riedel	Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease	2016	3A
Martha Ruiz	Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla, Colombia	2016	3B
Power MC.	Life-course blood pressure in relation to brain volumes.	2016	3A
Bonham LW.	The relationship between complement factor C3, APOE ε4, amyloid and tau in Alzheimer's disease.	2016	3B
Ngandu T.	A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial.	2016	2B
Loïc Dayon	One-carbon metabolism, cognitive impairment and CSF measures of Alzheimer pathology: homocysteine and beyond	2017	2B
Reijs, Babette L. R.	Association Between Later Life Lifestyle Factors and Alzheimer's Disease Biomarkers in Non-Demented Individuals: A Longitudinal Descriptive Cohort Study	2017	3B
Blumenthal, JA	Lifestyle and Neurocognition in Older Adults With Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment	2017	3B
Cludia Y. Santos	Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis	2017	2A
Palta P.	Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study.	2017	3A
Aridi YS.	The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review.	2017	2A
Li Y	Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies.	2017	2A