

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

Departamento de Fisiología

Influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la Enfermedad de Alzheimer preclínica

Directores

Dra. Ainhoa Fernández Atucha

Dr. Francisco Javier Gil Goikouria

Doctoranda

Nuria Revilla Gómez

2021

A mis abuelos, a mis padres y a mi hermana, sin vosotros no sería posible,
y a ti Aingeru, por muchas cosas, pero sobre todo por ayudarme a atreverme.

*"When I was younger so much younger than today
I didn't need help from anyone,
but now these days are gone I'm not so self asure"*

The Beatles

Agradecimientos

Después de un proceso largo como es la realización de una tesis, hay muchas personas que de una forma u otra colaboran. Por ello, aún sabiendo que quizás me deje a alguien sin nombrar (disculpas de antemano), quisiera aprovechar estas líneas para dar las gracias.

En primer lugar quiero agradecer por el trabajo realizado y el tiempo dedicado a mis directores Ainhoa Fernández, Begoña Sanz y Javier Gil, habéis sido quienes me habéis guiado durante este proceso y con quienes he empezado a dar los primeros pasos dentro de la investigación, los cuales espero que no sean más que el inicio de un largo camino. También querría dar las gracias por el apoyo recibido al grupo *AgeingOn* y en especial a Jon Irazusta y de nuevo a Javier Gil, ya que aunque quizás ellos no lo recuerden, fueron de las primeras personas con las que hablé cuando decidí apostar por la investigación: gracias por ayudarme en esos primeros momentos, por incluirme en este proyecto del que he aprendido tanto y por el posterior apoyo. Gracias también al resto de integrantes del grupo con los que he ido coincidiendo durante este tiempo. Además, quiero dar las gracias a Itziar Hoyos, con quien realice el TFM y me ayudo en los primeros pasos.

Gracias a la fundación CITA-Alzheimer, a su director Pablo Martínez Lage por permitirme formar parte del Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, así como al resto del equipo con quienes he coincidido durante el tiempo que estuve en el centro. También quisiera desde aquí mostrar mi más sincero agradecimiento a todos los voluntarios que de forma tan generosa han participado en el proyecto con la esperanza de que con ello podamos conocer mejor la enfermedad. Espero de verdad que se sientan orgullosos porque gracias a personas como ellos es posible llevar a cabo este tipo de investigaciones y avanzar. Muchas gracias, porque aunque erais vosotros quienes nos agradecíais nuestro trabajo, sin vosotros sería imposible.

También quisiera dar las gracias a Silvia y a Andrea. Andrea inició el camino que siguió Silvia y que posteriormente continúe yo. Gracias Silvia por la disposición durante este tiempo para ayudarme.

Por otro lado, quisiera dar las gracias a los componentes actuales y anteriores de la dirección del Departamento de Enfermería I: Gorka Larrinaga, Itxaro Perez, Lola Moragues, Xabier Marichalar, Elena Rodríguez y Naiara Martínez. Gracias por el apoyo y la ayuda que he recibido de todos vosotros a la hora de realizar esta tesis, no ha sido un camino fácil pero con vuestro apoyo habéis ayudado a allanarlo. Además quisiera dar las gracias a mis compañeras, a todas aquellas que se han interesado, que me han preguntado, quienes me han dado algún consejo o ánimos y quienes han mostrado interés por este trabajo. Especialmente quiero darle las gracias a Idoia, has sido un gran apoyo, ahora que tu sigues por el mismo camino ya sabes: ¡animo!...Amets y Batirtze ¡vosotras también!. Y gracias a Ines por ayudarme en temas que se me escapaban.

A Iker, muchas gracias, me ayudaste sin tener por qué y aunque tu ayuda finalmente no se vea directamente en este trabajo, fue importante para poder seguir adelante. A Alvaro por las conversaciones que hemos compartido, cuando las cosas van bien es muy fácil, pero cuando se complican se agradece poder hablar. Ya ves que se puede así que ¡animo que falta poco!. Gracias a todos aquellos que habeis estado conmigo este tiempo.

Por otro lado, de manera muy especial quiero dar las gracias a mis padres por todo y por tanto, por haberme dejado tomar mis decisiones, por apoyarlas aunque fueran inesperadas, y por estar ahí. También gracias por haberme educado así, peleando por lo que merece la pena, enseñándome a no rendirme. Gracias también a mi hermana y a mi tía por su gran apoyo siempre. A mis sobrinos, ¡gracias mis pequeños! por entender todos los ratos que estaba trabajando y que no os podía hacer caso, ni jugar con vosotros, espero que cuando vosotros crezcáis, todo lo que esta en esta tesis ya no sea algo que preocupe, y que la Enfermedad de Alzheimer ya no sea un problema.

También querría agradecerles y dedicarles este trabajo a mis abuelos, se arriesgaron y buscaron un futuro mejor. Parte de lo que soy sin duda es gracias a ellos, también mi forma de entender las cosas. Un pedazo de este trabajo es vuestro, de los paternos porque sufrieron de cerca esta enfermedad y por desgracia aprendimos lo duro que era ver cambiar tanto a una persona y asumir que ya no era ella tal y como la conocíamos y que ya no sabía quienes éramos. Y de los maternos porque a vuestra forma os interesáis por lo que hago, me animais y cuidais, y sé que esto os hará sentirnos orgullosos.

Y para terminar, el último agradecimiento pero desde luego el más importante está claro que es para ti Aingeru, GRACIAS, sin ti simplemente todo esto hubiese sido imposible. Me dijiste hace tiempo: si algo no te gusta solo hay dos opciones resignarte o intentar cambiarlo, y aquí estamos. Has estado apoyándome desde el primer momento, desde que empecé a pensar en ello, me ayudaste desde el minuto cero y has estado en todo, en lo bueno y en lo malo, y sabes mejor que nadie que de esto último desafortunadamente ha habido mucho. Aún así siempre has estado llevándome hacia adelante y no dejándome caer, ayudándome en todo lo que estaba en tu mano e incluso más allá, enseñándome cual era el camino. Pero además sabes que no es solo eso, va mucho más lejos, gracias por todos estos años (y los que nos quedan por delante), porque has hecho que todo haya sido mejor, y también que yo lo sea, gracias por todo.

*“Soñar y desear,
atreverse a transformar
todo aquello que nos jode”*

Francis Díez

Glosario

ADRDA: *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

ApoE-ε: Apolipoproteína E

βA: Péptido β Amiloide

BHE: Barrera hematoencefálica

DCL: Deterioro cognitivo leve

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EA: Enfermedad de Alzheimer

EAE: Enfermedad de Alzheimer Esporádica

EAT: Enfermedad de Alzheimer Temprana

FDG-TEP: Metabolismo de la glucosa mediante TEP

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

IWG: *International Working Group*

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

MAPT: Microtubule-associated protein tau

MMSE: Mini Mental State Examination

NIA-AA: National Institute on Aging/Alzheimer Association

NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

OMS: Organización Mundial de la Salud

PPA: Proteína precursora de amiloide

PSEN1: Presenilina 1

PSEN2: Presenilina 2

pTau: Proteína Tau fosforilada

RMN: Resonancia magnética nuclear

TA: Tensión arterial

Tau: Proteína Tau

TEP: Tomografía por emisión de positrones

INDICE

1. Introducción	5
1.1 Concepto y breve historia de la Enfermedad de Alzheimer	7
1.2 Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer	7
1.3 Coste social y económico de la Enfermedad de Alzheimer	9
1.4 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer	10
1.4.1 Placas amiloides	10
1.4.2 Ovillos neurofibrilares	10
1.5 Fases de la Enfermedad de Alzheimer	13
1.5.1 Fase preclínica	13
1.5.2 Fase prodrómica o de deterioro cognitivo leve.....	14
1.5.3 Fase clínica.....	15
1.6 Tipos de Enfermedad de Alzheimer	15
1.6.1 Enfermedad de Alzheimer Temprana.....	15
1.6.2 Enfermedad de Alzheimer Esporádica.....	16
1.7 Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer	16
1.7.1 Evolución de los criterios diagnósticos	16
1.7.2 Elementos diagnósticos	17
1.8 Tratamiento	21
1.9 Factores de riesgo asociados a la Enfermedad de Alzheimer	22
1.9.1 Factores de riesgo no modificables	22
1.9.2 Factores de riesgo modificables	26
1.10 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y el riesgo cardiovascular	28
1.10.1 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y la antropometría	30
1.10.2 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y la tensión arterial	32
1.10.3 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y la glucemia	34
1.10.4 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y los lípidos.....	36
1.11 Justificación del estudio	37
2. Objetivo	39
2.1 Objetivo general	41
2.2 Objetivos específicos	41
3. Metodología	43
3.1 Tipo de estudio y contextualización	45
3.2 Diseño experimental y participantes	45
3.3 Variables sociodemográficas y antecedentes clínicos	49

3.4 Variables asociadas al riesgo cardiovascular.....	50
3.4.1 Parámetros antropométricos	50
3.4.2 Tensión arterial.....	50
3.4.3 Glucemia	50
3.4.4 Parámetros lipídicos	51
3.4.5 Otros parámetros asociados al riesgo cardiovascular	51
3.5 Análisis de la presencia de ApoE-ε4	51
3.6 Biomarcadores Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	51
3.7 Análisis estadístico de los resultados	52
4. Resultados	55
4.1 Análisis descriptivo de la evolución de las variables analizadas.....	57
4.1.1 Datos sociodemográficos y antecedentes clínicos.....	57
4.1.2 Genotipado ApoE-ε4.....	60
4.1.3 Toma de medicación relacionada con el riesgo cardiovascular	60
4.1.4 Variables asociadas al riesgo cardiovascular	61
4.1.5 Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo.....	74
4.2 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1.....	77
4.2.1 Correlación entre la proteína Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	77
4.2.2 Correlación entre la proteína pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1.....	78
4.2.3 Correlación entre el péptido βA40 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	79
4.2.4 Correlación entre el péptido βA42 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	80
4.2.5 Correlación entre el ratio βA42/βA40 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1.....	81
4.2.6 Correlación entre el ratio βA42/Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	82
4.2.7 Correlación entre el ratio βA42/pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	83
4.3 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1.....	84
4.3.1 Asociación entre la proteína Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	84
4.3.2 Asociación entre la proteína pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	85
4.3.3 Asociación entre el péptido βA40 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1.....	86
4.3.4 Asociación entre el péptido βA42 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1.....	87
4.3.5 Asociación entre el ratio βA42/βA40 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	89
4.3.6 Asociación entre el ratio βA42/Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1.....	92
4.3.7 Asociación entre el ratio βA42/pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	94
5. Discusión	97
5.1 Análisis descriptivo de las variables analizadas	99
5.1.1 Datos sociodemográficos.....	99
5.1.2 Genotipado ApoE-ε 4.....	99
5.1.3 Toma de medicación relacionada con el riesgo cardiovascular	100
5.1.4 Variables asociadas al riesgo cardiovascular	100
5.1.5 Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	103
5.2 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	105
5.2.1 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables antropométricas del PGA1.....	105
5.2.2 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables de tensión arterial del PGA1	106
5.2.3 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y la variable de glucemia del PGA1	107
5.2.4 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables lipídicas del PGA1	108

5.3 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	110
5.3.1 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1	111
5.3.2 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y la edad	112
5.3.3 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y el ApoE-ε4	113
5.3.4 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y el tratamiento antihipertensivo	114
6. Conclusiones.....	115
7. Bibliografía.....	119
8. Anexos	149

1. Introducción

1. Introducción

1.1 Concepto y breve historia de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa crónica, relacionada con la edad, que afecta a diversas zonas del cerebro como el córtex cerebral e hipocampo. Así mismo, se caracteriza por ocasionar cambios progresivos en el comportamiento, alteraciones cognitivas y pérdida de memoria, entre otros síntomas. (Masters *et al.*, 2015; NINDS, 2019; Alzheimer's Association, 2020).

Esta patología fue enunciada por primera vez el 4 de noviembre del año 1906 en la 37th *Conference of South-West German Psychiatrists* en Tübingen, por el científico alemán Alois Alzheimer, quien describió el caso de Auguste Deter (Frankfurt), una mujer de 51 años ingresada en el hospital debido a una extraña enfermedad mental caracterizada por la pérdida de memoria progresiva, problemas de lenguaje y de comportamiento, síntomas focales y alucinaciones. Tras su fallecimiento al de 5 años, A. Alzheimer realizó un análisis neuropatológico en el cual identificó la presencia de agrupaciones, placas seniles, además de observar por primera vez los ovillos neurofibrilares. Igualmente, describió la presencia de daños arterioescleróticos en los vasos cerebrales (Alzheimer, 1907). Posteriormente, en 1910, Emil Kraepelin, empleó el nombre del científico alemán para denominar la enfermedad, forma en la que ha llegado hasta la actualidad (Kraepelin, 1910). El conocimiento de la enfermedad ha ido avanzando a lo largo de los años, si bien gran parte de sus elementos aún son desconocidos.

1.2 Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente unos 50 millones de personas sufren demencia. La demencia se caracteriza por la pérdida de memoria, el lenguaje, la resolución de problemas y otras habilidades cognitivas que condicionan el desempeño de las tareas diarias de la persona afectada.

La EA es el tipo de demencia más común, representando aproximadamente el 60-70% de los casos, por lo que constituye un elemento de morbi-mortalidad de gran importancia (Alzheimer's Association, 2020; WHO, 2020). De hecho, se prevé que los datos aumenten con el paso de los años, alcanzando los 75 millones en 2030 y en 2050 los 132 millones, duplicándose así el número

de afectados cada 20 años (Scheltens *et al.*, 2016; MSCBS, 2019). Este incremento estaría relacionado con el aumento de la longevidad y de la esperanza de vida de la población, hecho que se da tanto en los países con ingresos altos como en aquellos con un nivel medio-bajo (Scheltens *et al.*, 2016).

En cambio algunos autores han sugerido que en los últimos años el índice de demencia ha descendido en los países de ingresos altos (Sullivan *et al.*, 2018) y que la prevalencia ha disminuido, en concreto de 2011 a 2015 se ha reducido entre un 1,4%–2,6% por año (Freedman *et al.*, 2018). Este hecho parece relacionarse principalmente con un aumento en los años de educación y la mejora en el control y tratamiento de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y de diversos eventos que parecen ser factores de riesgo de la EA (Langa *et al.*, 2017; Alzheimer's Association, 2019). Además, la reducción parece ser más alta en los hombres, probablemente por la mejora en el control de los FRCV (Lane *et al.*, 2017). Sin embargo, pese a que de manera individual se produzca una reducción en la incidencia de los casos de demencia, el aumento de personas de avanzada edad debido a una mayor esperanza de vida y a una mejor supervivencia en las demencias a nivel global tendrá gran influencia en la evolución (Sullivan *et al.*, 2018). Según estimaciones del *Center for Disease Control*, el número de personas mayores de 65 años se incrementará desde los 420 millones al billón entre el año 2000 y el 2030 lo que sugiere un previsible incremento de personas con EA (Robinson *et al.*, 2017).

La tendencia en los países de ingresos medios-bajos, por contra, refleja un posible foco de aumento de casos de demencia, ya que el incremento en la esperanza de vida también supone una elevación de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares las cuales son factores de riesgo de desarrollar dicha patología (Lane *et al.*, 2017).

En España, en la actualidad se han descrito más de 700.000 afectados y para el 2050 se prevé que se duplique el número (MSCB, 2019). Actualmente, la prevalencia de la enfermedad a nivel estatal en función de rangos de edad es la siguiente: entre los 40 y 65 se sitúa en torno al 0,05%; en el periodo de los 65 a los 69 años supone un 1,07%; en los 70-74 un 3,4%; un 6,9% entre los 75-79 años; un 12,1% de los 80 a los 84; 20,1% entre los 85-89 años; y asciende hasta el 39,2% en mayores de 90 años (MSCBS, 2019). En la Comunidad Autónoma Vasca el número de personas con EA supera los 60.000 (CITA-Alzheimer).

1.3 Coste social y económico de la Enfermedad de Alzheimer

El impacto de la Enfermedad de Alzheimer no solo se observa en los individuos que padecen la enfermedad, sino que alcanza al ámbito familiar y social. Es una de las principales causas de discapacidad entre la población de edad avanzada debido, entre otros, al deterioro en la memoria, cognición y comportamiento, que además, impide al individuo la realización de las actividades diarias con normalidad, así como le priva de las relaciones familiares y sociales. Todo esto conlleva una pérdida de autonomía haciendo necesaria la ayuda de otra persona para suplir esas carencias. Habitualmente este papel lo realizan los familiares, quienes se ven doblemente afectados. Por un lado sufren la pérdida de un familiar de la forma en que lo conocen, pero, además, pueden sufrir cambios en sus vidas y sobrecarga. Según la OMS, *“la demencia es devastadora no sólo para quienes la padecen sino también para sus cuidadores y familiares”* y el Plan Nacional del Alzheimer indica que es una patología del núcleo familiar, que afecta la salud, tanto física como mental de los cuidadores (MSCBS, 2019). Este rol de cuidados, asumido principalmente por la familia, no tiene un reparto homogéneo, si bien cada vez hay más hombres que desempeñan dicha tarea, la figura del cuidador se relaciona principalmente con las mujeres, suponiendo aproximadamente un 75% de las personas que cuidan (MSCBS, 2019), empleando asimismo estas mayor tiempo en el cuidado que los hombres. Además, un tercio de los cuidados es realizado por las hijas (Kasper *et al.*, 2015).

Con respecto al plano económico, por un lado se estima que un 30% de las personas encargadas del cuidado tienen que reducir el tiempo de trabajo o renunciar al mismo, con las correspondientes consecuencias a diversos niveles. Pero, además de la pérdida de poder adquisitivo, la pérdida económica supone un problema respecto al cuidado porque, tal y como refiere un informe de la OMS, el coste relacionado con la atención de la persona enferma es asumido en un 15% por los sistemas públicos (sanitario y social) y el 85% restante por la familia. Este coste es elevado ya que según la Confederación española de Alzheimer el coste medio anual del cuidado, si bien varía según la etapa de la enfermedad, se estima en aproximadamente unos 31.890€, lo que incluye tanto costes directos (pruebas o tratamientos), como indirectos, entre los que se incluyen la pérdida de productividad y de tiempo por parte de las personas cuidadoras. Según la Fundación Maragall en Europa el gasto medio anual total por enfermo es de 22.000€: 5.000€ en las fases iniciales y 41.000€ en las finales de los cuales un 87% es asumido por las familias (MSCBS, 2019).

A nivel general, un incremento en el número de personas diagnosticadas de EA, supondrá la necesidad de aumentar la inversión en servicios asistenciales y, por lo tanto, tendrá un efecto económico directo. En 2015, el coste de la atención de la enfermedad fue de unos 818.000 millones de dólares estadounidenses y se estima que para el 2030 ascienda a 2 billones (MSCBS, 2019). Por otro lado, el coste social de la enfermedad en 2005 a nivel mundial fue de 315 billones de dólares estadounidenses, lo cual, multiplica por tres el coste que supondría la atención del mismo grupo poblacional sin EA. Así, además de los beneficios para la salud y para la calidad de vida de las personas, lograr retrasar el inicio de la enfermedad, reduciría el impacto social y económico que genera la EA (Robinson *et al.*, 2017).

1.4 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de unas lesiones patológicas específicas denominadas placas amiloides y ovillos neurofibrilares. El daño y destrucción neuronal, la disfunción sináptica y la atrofia cerebral también son características de la enfermedad (Alzheimer's Association, 2019; NINDS, 2019; Picone *et al.*, 2020).

1.4.1 Placas amiloides

Las placas amiloides son depósitos formados principalmente por fragmentos insolubles del péptido β Amiloide (β A) (Chen *et al.*, 2017; Estrada-Rodríguez & Zomosa-Signoret, 2017; Lane *et al.*, 2017) junto con una mezcla de restos de proteínas, neuronas u otras células nerviosas. El β A tiene varias isoformas, de las cuales dos están relacionadas con la EA, la β A40 y la β A42 (Picone *et al.*, 2020). La isoforma β A40 es la más abundante y supone entre el 80-90% de los péptidos que se generan tras la actividad proteolítica en una situación normal (Estrada-Rodríguez & Zomosa-Signoret, 2017). La isoforma β A42 es menos abundante pero tiene mayor relación que el β A40 con la creación de las placas amiloides (Chen *et al.*, 2017) dado que es más fibrogénica, es decir, tiene mayor capacidad de crear fibrillas debido a su mayor capacidad de agregación y a una mayor insolubilidad (Estrada-Rodríguez & Zomosa-Signoret, 2017; Lane *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2019).

1.4.2 Ovillos neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares son agregados de la proteína Tau (Tau) anormalmente configurados. Están ubicados en el interior de las neuronas y alteran su funcionamiento normal. Estos ovillos bloquean el transporte de nutrientes y de moléculas esenciales para la célula, lo que puede

provocar la muerte neuronal. Para que den lugar estas agrupaciones, se produce una hiperfosforilación de Tau alterando así su forma y función (Lane *et al.*, 2017; Picone *et al.*, 2020). La proteína Tau es una proteína codificada por el gen *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*) situado en el cromosoma 17. Está presente en el sistema nervioso, principalmente en los axones neuronales, pero se puede encontrar, entre otros, en la glía en niveles bajos.

Esta proteína fue descubierta casi simultáneamente en Estados Unidos y en Europa en 1975 por Kirschner y por Nuñez (Avila *et al.*, 2004; Wang & Mandelkow, 2016). Originalmente se definió como una proteína asociada a los microtúbulos, aunque recientemente se ha comprobado la realización de más funciones tales como mantener la integridad del ADN o su presencia en las dendritas pero con función aún desconocida (Wang & Mandelkow, 2016). Su papel fundamental, descrito desde el inicio, es el de proteína facilitadora del ensamblaje y estabilización de los microtúbulos para poder unirse a la tubulina logrando de esta forma un citoesqueleto neuronal estable (Avila *et al.*, 2004; Wang & Mandelkow, 2016). Para realizar esta función es necesario que se produzcan modificaciones postransduccionales sobre Tau, añadiendo un grupo fosfato y dando lugar a la proteína Tau fosforilada (pTau) (Avila *et al.*, 2004). Sin embargo, en algunos casos se produce una hiperfosforilación, impidiendo así que se pueda realizar la estabilización de los microtúbulos. Este hecho es inductor de diversas alteraciones como por ejemplo la creación de filamentos que se autoagregan creando los citados ovillos neurofibrilares (grupos de filamentos helicoidales en el citosol de las neuronas) aunque no se sabe cómo y se considera que no sería suficiente para producir la agregación (Wang & Mandelkow, 2016). Este incremento de la fosforilación o niveles o formas anormales de Tau se relaciona con un tipo de enfermedades neurodegenerativas denominadas taupatías cuya patogénesis aún no está clara (Avila *et al.*, 2004). Entre ellas se encuentra la EA, además de otras patologías como la enfermedad de Pick, la enfermedad de Huntington o la demencia frontotemporal con parkinsonismo (Wang & Mandelkow, 2016). A pesar de esto, también se han descrito hallazgos de Tau hiperfosforilada en tejido cerebral sano (Avila *et al.*, 2004).

La presencia de estas lesiones no es un signo inequívoco de EA, ya que tanto las placas como los ovillos están presentes en el envejecimiento de manera fisiológica, pero en menor cantidad. Además, en aquellas personas con EA tienen un patrón de distribución predecible observándose inicialmente en áreas de la memoria (Alzheimer's Association, 2020). También hay quien señala que las placas amiloides no serían patológicas en sí mismas, si no que serían un mecanismo protector encargado de secuestrar el β A que resultaría tóxico (Lane *et al.*, 2017).

Según la hipótesis de la cascada amiloide postulada en el año 1992 por Hardy y Higgins, el proceso

fisiopatológico que da inicio a la enfermedad comienza con un inadecuado balance entre la síntesis y el aclaramiento del péptido β A, lo que conlleva un exceso del mismo y por tanto su acumulación. Esto, a su vez, favorece la hiperfosforilación de la proteína Tau, haciendo que se formen los ovillos neurofibrilares (Hardy & Higgins, 1992). El mecanismo por el que los depósitos amiloides favorecen la formación de los ovillos no está claro, pero Blurton-Jones y Laferla en 2006 plantearon cuatro posibles supuestos: el β A activa unas quinasas específicas, las cuales producen hiperfosforilación de Tau y por tanto la formación de los ovillos; la neuroinflamación, consecuencia de los depósitos amiloides, estimula la producción de citoquinas proinflamatorias que favorecen la fosforilación; menor capacidad de degradación de Tau por el proteosoma debido al β A; y, por último, debido al β A hay defectos en el transporte axonal que conllevan una inadecuada localización de Tau y del RNA mensajero, lo que puede producir hiperfosforilación (Silva *et al.*, 2019).

Esta hipótesis de la cascada amiloide ha sido rebatida en múltiples ocasiones, siendo dos los principales argumentos esgrimidos: por un lado, no todas las personas de avanzada edad con depósitos amiloides desarrollan demencia, y por otro, si las placas fuesen la causa, al actuar contra ellas, tal y como han intentado múltiples tratamientos, no se desarrollaría la demencia, o esta mejoraría, hecho que no sucede (Elman *et al.*, 2014).

Además de estas lesiones, a nivel cerebral se producen, entre otras, alteraciones en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) o daños en los vasos sanguíneos favorecidos por patologías cardiovasculares (Vitali *et al.*, 2014). Los daños en la BHE pueden favorecer que esta sea puerta de entrada para diferentes elementos nocivos, los cuales no pueden acceder al sistema nervioso central en una situación normal. Aparte de esto, se ha sugerido que la exposición cerebral a determinados ataques puede verse incrementada, por ejemplo debido a los daños que puedan producir los FRCV a nivel sistémico (Erickson & Banks, 2013). Es decir, los FRCV a nivel sistémico generan una serie de consecuencias que a nivel cerebral en condiciones de normalidad no se producen, sin embargo cuando la BHE se encuentra dañada, comenzaría a afectarse el cerebro y esto se relacionaría con la EA.

1.5 Fases de la Enfermedad de Alzheimer

Las alteraciones descritas anteriormente comienzan varios años antes de que se manifiesten los síntomas, pudiendo darse incluso 20 años antes. Es por ello que se considera que la Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad de progresión lenta. Pese a que estas lesiones se extienden en el tiempo, inicialmente no se observan manifestaciones clínicas ya que los primeros cambios que se producen como consecuencia de la EA parecen ser compensados a nivel cerebral, manteniendo así el normal funcionamiento. Pasado un tiempo y tras llegar a un punto en el que el daño neuronal no puede seguir siendo compensado, se comienzan a observar los primeros síntomas cognitivos, inicialmente leves y según va siendo más importante el daño se tornan más llamativos. Además, a diferencia de lo que ocurre inicialmente, con el paso del tiempo las lesiones no solo se ubican en las zonas cerebrales encargadas de la cognición, si no que se extienden a otras áreas y por tanto se produce mayor amplitud de síntomas, llegando finalmente a un punto en el que se alteran las funciones corporales básicas (Alzheimer's Association, 2019).

Por todo ello, resulta difícil establecer el punto de inicio de la EA. Atendiendo a la clasificación recogida por Dubois *et al.* (2016) según el criterio del *National Institute on Ageing/Alzheimer Association* (NIA-AA) de 2011 la EA se inicia con la primera lesión cerebral. En cambio, al describir el criterio que emplea en 2014 el *International Working Group* (IWG), sería al iniciarse la sintomatología de la EA. Finalmente, plantean su propia propuesta, situando el inicio en el momento en el que exista evidencia de patología de β A y Tau (Dubois *et al.*, 2016). Además, también es complejo definir los límites de las diferentes fases de la EA. Actualmente, y en base al conocimiento existente, se han establecido tres fases en el progreso de la enfermedad: la fase preclínica, la prodrómica y la clínica.

1.5.1 Fase preclínica

La fase preclínica se produce unos 5 y 20 años antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos. En esta etapa se producen los primeros cambios a nivel neuronal y bioquímico que son la base para los cambios que se producirán en el futuro. En esta fase, sobre la cual aún es necesario más conocimiento, no hay presencia de síntomas pero sí que comienzan a producirse alteraciones de los biomarcadores (β A y Tau) a nivel cerebral, en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR), mostrándose como los signos más tempranos de la EA. Es importante destacar que no todas las personas con biomarcadores positivos de EA en esta etapa desarrollaran demencia (Sperling *et al.*, 2011).

La importancia de definir bien esta fase reside en que la efectividad del tratamiento o la prevención frente a la EA podrían depender de ello (Dubois *et al.*, 2016). En esta fase algunos autores diferencian dos situaciones:

- Presintomáticos: aquellos que debido a la genética (poseen una mutación autosómica dominante) están virtualmente predispuestos a desarrollar la enfermedad.
- Asintomáticos en riesgo: quienes sin clínica de EA, presentan alterado al menos un biomarcador.

Por su parte, el NIA-AA propone a su vez dos etapas dentro de los asintomáticos en riesgo, la primera se correspondería con la presencia de amiloidosis, y en la segunda se le sumaría la neurodegeneración. Sin embargo, no todas las personas con biomarcadores positivos desarrollaran la EA y entre quienes la desarrollan, la velocidad variará por elementos como la reserva cognitiva o la resiliencia (Dubois *et al.*, 2016). Sin embargo, algunos autores sugieren que todos aquellos que alcancen la etapa preclínica desarrollarían EA si viviesen lo suficiente, independientemente de la genética (Hane *et al.*, 2017).

Otros autores difieren en esta clasificación respecto al momento de la inclusión de la proteína Tau, debido a que defienden que en la EA la linealidad entre β A y Tau no siempre se mantiene, apareciendo en algunos casos en primer lugar alteraciones de Tau (Dubois *et al.*, 2016). Dentro de la fase preclínica, se puede señalar la existencia de tres periodos: el inicial en el que se producen alteraciones amiloides indetectables y sin deterioro cognitivo; un segundo periodo en el que comienzan a detectarse ciertos cambios en los biomarcadores presentes en el LCR, a pesar de que la función cognitiva siga siendo correcta, y un tercer período en el que los biomarcadores prosiguen su alteración y se inician síntomas sutiles, no apreciables en los test pero sí en comparación con el estado normal (Hane *et al.*, 2017). El IWG la denomina a esta etapa como en riesgo de EA (Scheltens *et al.*, 2016).

1.5.2 Fase prodrómica o de deterioro cognitivo leve

Esta fase prodrómica o de deterioro cognitivo leve (DCL) es la segunda etapa. En ella continúan los cambios en los biomarcadores y el paciente presenta una disminución de la habilidad cognitiva previa e inferior de la esperada en una persona de su edad y nivel de estudios. Estas alteraciones no tienen por qué modificar el día a día, permitiendo a los afectados mantener la autonomía y en general, al ser leves, solamente suelen ser apreciadas por su entorno (Albert *et al.*, 2011; Hane *et al.*, 2017). Las manifestaciones suelen relacionarse con pérdidas en diversos aspectos como la

memoria, el lenguaje o la atención, y el paciente puede ser menos eficiente en el desarrollo de tareas cotidianas (Hane *et al.*, 2017). Aparecen cuando el cerebro ya no puede compensar el daño y la muerte celular producida por la EA (Albert *et al.*, 2011).

1.5.3 Fase clínica

En esta fase es en la que los síntomas de la enfermedad van evolucionando hasta incapacitar al paciente, quién no podrá desarrollar su vida de manera independiente y terminará falleciendo, hecho que se produce tras 5-10 años desde el inicio de la clínica. En este punto se producen las alteraciones clínicas visibles que alteran el normal funcionamiento de las personas afectadas en su día a día, se altera notablemente la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Estos cambios son el reflejo del estado del cerebro: sus diferentes lesiones y partes dañadas. Los síntomas y la velocidad de instauración varían en función de las personas, sexo, genética, edad y otra serie de factores, y van cambiando a lo largo de un periodo de años (McKhann *et al.*, 2011).

1.6 Tipos de Enfermedad de Alzheimer

Pese a la homogeneidad clínica de la Enfermedad de Alzheimer, se considera la existencia de dos tipos principales de enfermedad: la EA temprana y la EA esporádica.

1.6.1 Enfermedad de Alzheimer Temprana

La Enfermedad de Alzheimer Temprana (EAT) es el tipo más raro de EA y supone un 10% de los casos, aunque algunos autores lo cifran entre un 4 y 6% (Silva *et al.*, 2019). Esta forma de EA se desarrolla entre los 30 y los 60 años (Masters *et al.*, 2015), y es conocida también como *early onset* o forma temprana. Se asocia a mutaciones heredadas en alguno de los tres siguientes genes relacionados con la EA: Presenilina 1 (*PSEN1*), Presenilina 2 (*PSEN2*), ambos relacionados con la secretasa, o en el de la proteína precursora de amiloide (*PPA*), precursora del β A. Los casos de este tipo de EA relacionados con el gen *PSEN1* supondrían un 80%, con *PSEN2* un 5%, mientras que las mutaciones en la *PPA* conllevarían el 15% de los casos (Silva *et al.*, 2019).

1.6.2 Enfermedad de Alzheimer Esporádica

La forma más frecuente de EA es la Enfermedad de Alzheimer Esporádica (EAE), implicando más del 90% de los casos. Se denomina *late onset* o tardía y afecta a población mayor de 65 años, si bien la media se sitúa en los 80 años (Masters *et al.*, 2015). Este tipo de EA es pluripatológico y mucho más complejo, ya que parece ser resultado de una serie de alteraciones cerebrales que se producen durante años, cuyas causas incluirían factores genéticos, ambientales y de hábitos de vida. Además, según parece, la capacidad de dichos factores para modificar el riesgo de EA podría variar en función de cada individuo. En este tipo también tiene relevancia la genética y se han identificado al menos 20 genes más que influyen en la EAE (Lane *et al.*, 2017; Robinson *et al.*, 2017; NINDS, 2019), siendo el gen *APOE* el principal, debido a que algunas de sus isoformas parecen modificar el riesgo de padecer EA (Silva *et al.*, 2019).

Pese a las diferencias genéticas, en la edad de inicio y en los mecanismos (en la EAT el exceso de β A se debe a una sobreproducción y en la EAE es debido a una inadecuada eliminación) entre ambos subtipos de la enfermedad, las lesiones, la clínica y el patrón de la enfermedad son similares (Masters *et al.*, 2015; Dubois *et al.*, 2016; Robinson *et al.*, 2017).

1.7 Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer se realiza mediante el empleo de diferentes técnicas que permiten determinar la patología que padece el paciente. Los criterios para su diagnóstico han evolucionado con el paso de los años, al igual que el conocimiento disponible sobre la enfermedad. El diagnóstico de la EA es importante tanto para los pacientes como para aquellos que conviven con ellos, permitiendo asegurar una correcta actuación y seguimiento de la situación (Alzheimer's Association, 2020).

1.7.1 Evolución de los criterios diagnósticos

En 1983 se establecieron los criterios para el diagnóstico clínico de la EA por parte del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y de *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) señalando que el diagnóstico de la EA se debía realizar por medio del historial médico, la clínica, análisis neuropsicológicos y pruebas de laboratorio. Estos criterios han sido los empleados durante 27 años y presentaban una sensibilidad del 81% y una especificidad del 70% (McKhann *et al.*, 2011).

En el año 2009 procedieron a su revisión y actualización, estableciendo de la mano del NIA-AA nuevos criterios diagnósticos. Estos nuevos criterios incluían las diferentes etapas de la EA, así como el uso de los biomarcadores como elemento diagnóstico en la etapa preclínica (Jack *et al.*, 2011). Entre otros incluyeron el uso de la tomografía por emisión de positrones (TEP) y el análisis de LCR, si bien este último quedaría fuera del uso clínico (McKhann *et al.*, 2011).

Más recientemente, en el año 2018, en el ámbito de la investigación se implementa un nuevo método de diagnóstico basado fundamentalmente en los biomarcadores de la EA en LCR, TEP y resonancia magnética nuclear (RMN). En esta nueva forma se emplea un sistema de clasificación denominado A/T/N, en el que la letra “A” representa la concentración del β A, la “T” los niveles de Tau y la “N” la neurodegeneración o daño neuronal (Lee *et al.*, 2019)

1.7.2 Elementos diagnósticos

Para poder proceder al diagnóstico de la EA existen diferentes elementos como son los biomarcadores de la EA: en fluidos (LCR o plasma) o mediante técnicas de imagen (TEP o RMN), el análisis de la estructura cerebral o el análisis de la función cognitiva, entre otros (Jack *et al.*, 2011; Dubois *et al.*, 2016). Si bien se suele emplear una combinación de diferentes métodos para obtener mayor precisión diagnóstica.

Un biomarcador es un parámetro (fisiológico, bioquímico o anatómico) que puede ser medido *in vivo* e indicar la presencia, o no, de una enfermedad, su progresión o el riesgo de padecerla (Alzheimer’s Association, 2019). Los biomarcadores nos permiten relacionar la clínica observada con el correspondiente diagnóstico con mayor certeza, en este caso de EA (Scheltens *et al.*, 2016). En el caso de la EA los biomarcadores más empleados recogen las concentraciones del β A y de Tau en el LCR o en la TEP, si bien se sabe que también son alteraciones presentes en otras patologías. Según Jack *et al.* (2011) dado que el β A es más específico que Tau se podrían establecer dos categorías de biomarcadores: por un lado, la medición de la acumulación del β A medida mediante TEP y de las bajas concentraciones del β A en LCR; y por otro, los biomarcadores de daño o neurodegeneración, los cuales incluyen niveles elevados de Tau y pTau en LCR, descenso en las medidas del metabolismo de la glucosa mediante TEP(FDG-TEP) y alteraciones estructurales medidas mediante RMN (Jack *et al.*, 2011).

El análisis de la estructura cerebral se lleva a cabo por medio de los denominados marcadores topográficos que son los encargados de recoger cambios en el volumen (atrofia del hipocampo, grosor cortical, etc.) mediante RMN, FDG-TEP. Si bien no parecen ser válidos para el diagnóstico de la EA si se emplean de manera individual, pueden aportar información complementaria al emplearse junto a otros métodos (Dubois *et al.*, 2016).

Para analizar la función cognitiva se emplean diferentes test que aportan información útil sobre el estado cognitivo, pero que de manera individual tampoco permiten un diagnóstico de la EA. El más usado el *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Han *et al.*, 2020).

1.7.2.1 Biomarcadores en fluidos: líquido cefalorraquídeo y plasma

El intercambio molecular de metabolitos entre el cerebro y el LCR convierte al LCR en un reflejo bastante fiable de los procesos bioquímicos, fisiológicos y fisiopatológicos que ocurren en el cerebro, esto lo convierte en un elemento útil a la hora de describir la EA por medio de los biomarcadores β A, Tau y pTau (Lee *et al.*, 2019). Según diversos estudios Tau, pTau y β A42 relacionan sus niveles con la EA, viéndose que en el caso del β A42 los niveles descienden reflejando el depósito amiloide, y en el caso de Tau y pTau sus niveles se incrementan reflejando posiblemente el daño neuronal. Sin embargo, actualmente no existen valores de referencia universales (Sjögren *et al.*, 2001; Toledo *et al.*, 2015). Además el análisis de estas muestras en LCR permiten que se analicen durante periodos más prolongados, ya que es posible someter las muestras de LCR de dichos marcadores a congelación sin que se produzcan cambios significativos en ellas (Sjögren *et al.*, 2001).

Respecto al β A se conoce que los niveles del β A42 en LCR correlacionan con el número de placas amiloides *postmortem* así como con las observadas en el TEP (Masters *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2019), y su descenso se atribuye a la agregación, quedando en el LCR una parte difusa. En el caso del β A40, la forma más abundante de β A en el LCR, no se producen cambios sustanciales en sus concentraciones en la EA y tampoco se correlaciona con las placas, aun así sí que se produce un descenso significativo en sus valores si se realiza el ratio entre ambos (Lee *et al.*, 2019).

El incremento de concentración de Tau en LCR por su parte se relaciona con la EA al existir relación entre pTau y los ovillos neurofibrilares y entre Tau, la neurodegeneración y daño neuronal y la progresión clínica (Masters *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2019).

Al comparar ambos biomarcadores, podríamos decir que el β A tendría validez diagnóstica y Tau y pTau de progresión una vez iniciada la clínica (Masters *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2019). Si nos fijamos en la sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores en LCR, se obtendría en el β A42 un 86% de sensibilidad y un 89% de especificidad, y en el caso de Tau y pTau 81% de sensibilidad y 91% de especificidad (Counts *et al.*, 2017). Por tanto, estos biomarcadores tienen una alta capacidad diagnóstica, al situarse su sensibilidad y especificidad entre un 85-90% a la hora de detectar a EA en la etapa de DCL. Además poseen un buen valor predictivo negativo: si los biomarcadores se sitúan en un límite normal, casi con seguridad se puede excluir EA como causa en alteraciones de memoria (Scheltens *et al.*, 2016).

Sin embargo podemos obtener mayor precisión mediante el empleo de los ratios Tau/ β A42 y pTau/ β A42, que son los biomarcadores más utilizados habitualmente en sujetos cognitivamente sanos. Su uso está directamente ligado al planteamiento en el cual la lesión neural y el depósito amiloide suceden de forma simultánea. De hecho, se ha sugerido que los procesos neurodegenerativos influyen en la acumulación progresiva de amiloide. Posteriormente se produciría un proceso de retroalimentación que se observaría incluso en el período preclínico (Racine *et al.*, 2016). Pueden mostrar alteraciones relacionadas con la EA y diferenciarlas así de otras enfermedades o situaciones de no enfermedad, y es posible emplear como mejor predictor la agrupación de los biomarcadores, es decir, no tomar únicamente como referencia la variación de un valor, sino que es necesario estudiarlos de manera conjunta o emplear ratios que los relacionen para obtener información más precisa y de mayor validez (Janelidze *et al.*, 2016; Hansson *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2019).

En el caso del ratio β A42/ β A40 se ha podido ver que incluso tiene mayor validez como biomarcador que el empleo individual del β A42, ya que permite contextualizar si alteraciones en el β A42 son puntuales o no, e incrementar el nivel de precisión. El descenso del β A42 pero no de β A40 es más específico de la neurodegeneración de EA siendo más preciso así el diagnóstico, también de la progresión del DCL a la EA. Esto mismo se ha observado en el empleo de β A42/Tau y β A42/pTau: aportan mejor información (Janelidze *et al.*, 2016). Además, el ratio β A42/ β A40 podría ser analizado incluso cuando los niveles de β A42 sean normales (Hansson *et al.*, 2019).

Atendiendo al uso del plasma como biomarcador, se estudia su posible implementación como biomarcador de EA debido a su menor coste y mayor accesibilidad, sin embargo aún no se han obtenido los resultados esperados. Aun así, parece que existe un conjunto de lípidos que permiten predecir la conversión a DCL o EA, en un periodo de dos años (Hane *et al.*, 2017).

1.7.2.2 Análisis de la estructura cerebral

Tal y como se ha indicado, las técnicas de imagen aportan información acerca de los cambios estructurales o de la captación de glucosa, a su vez relacionados con la EA.

La RMN permite conocer el estado de las estructuras cerebrales estudiando cambios anatómicos y de conectividad. Por medio de la RMN se puede conocer la atrofia en los lóbulos medio, basal y lateral y el córtex parietal. Además, la atrofia del hipocampo es útil para predecir el desarrollo de demencia en las personas con DCL con depósitos amiloides positivos (Hane *et al.*, 2017).

En el caso de la captación de 18-fluorodeoxyglucosa medido mediante TEP, los descensos en estas mediciones se asocian con degeneración y son predictores de deterioro cognitivo (Hane *et al.*, 2017).

Por otro lado, el volumen del hipocampo y los valores de la FDG-PET aportan mejor información sobre el deterioro cognitivo que los valores de biomarcadores en LCR. La RMN puede mostrar anomalías estructurales y funcionales en portadores de genes de EAE 20 años antes del deterioro cognitivo, la atrofia cerebral de hecho se produce unos 13 años antes del comienzo de los síntomas. El estrechamiento cortical también se relaciona con deterioro cognitivo (Hane *et al.*, 2017; Alzheimer's Association, 2019).

1.7.2.3 Análisis de la función cognitiva

Es posible el empleo de diferentes test para analizar la función cognitiva, siendo el MMSE la herramienta de elección. Permite, por medio de sus diferentes ítems, obtener información útil sobre la EA sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad (Han *et al.*, 2020). Sin embargo, dado que en la etapa preclínica no se producen cambios a nivel cognitivo, estos análisis no aportaran información hasta la etapa de DCL, en la que, para obtener información sobre los cambios en el paciente, sería necesario disponer de análisis cognitivos previos.

Al realizar estos test es posible obtener la información diferente según grupos. En un estudio de Weston *et al.* (2018) tras analizar mediante test cognitivos a 35 personas cognitivamente sanas portadoras y no de mutaciones genéticas relacionadas con la EA, con antecedentes de EA, se obtienen resultados similares, si bien aquellos portadores presentan peores resultados en algunas pruebas de memoria tras siete días, hecho asociado a un empeoramiento de la memoria y a una aproximación al debut de la enfermedad (Weston *et al.*, 2018).

1.7.2.4 Combinación de los diferentes elementos diagnósticos

La concordancia entre el TEP y las mediciones en LCR de β A42 es de entre un 80-90%. Lo que permite conocer el estado amiloide empleando cualquiera de los dos parámetros, si bien parece que las alteraciones en LCR se verían de forma más temprana que en el TEP (Dubois *et al.*, 2016; Hansson *et al.*, 2019). Sin embargo, las técnicas de imagen parecen ser más predictivas acerca de la clínica que los niveles de LCR, obteniendo con la combinación de ambas una mayor certeza. Además, las mediciones de captación de glucosa y atrofia podrían ser complementarias (Hane *et al.*, 2017). Los biomarcadores medidos en LCR nos aportan una interpretación cuantitativa, mientras que los biomarcadores de imagen pueden ser interpretados también de forma cualitativa. Esto es importante ya que a veces la interpretación cualitativa identificará inequívocamente elementos que permitan identificar la presencia de EA (McKhann *et al.* 2011). En comparación, el empleo de los biomarcadores en LCR se considera más accesible y asequible y evita la radiación, si bien es más invasivo y puede tener un procedimiento más molesto y necesita recuperación. Aun así sería interesante el empleo conjunto de las técnicas para un diagnóstico más certero (Lee *et al.* 2019).

1.8 Tratamiento

En la actualidad no se dispone de tratamiento curativo de la Enfermedad de Alzheimer que evite la muerte o el daño neuronal que produce dicha enfermedad, si bien hay una serie de fármacos en investigación. A pesar de ello sí que existen tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos que permiten paliar y mejorar el progreso de la enfermedad de manera temporal.

En el caso del tratamiento farmacológico, ninguno de los estudiados hasta la fecha ha logrado disminuir o frenar las alteraciones producidas por la EA. Esta dificultad a la hora de obtener un tratamiento puede deberse tanto a la dificultad de obtener participantes para los estudios, como al desconocimiento de los cambios biológicos y moleculares de la enfermedad o al prolongado tiempo que sería necesario para llevar a cabo estudios longitudinales relacionados con esta enfermedad (Alzheimer's Association, 2020). Aun así existen varios fármacos que buscan reducir el daño neuronal o favorecer la neurotransmisión, mejorando de manera temporal los síntomas, así como facilitando la realización de las actividades de la vida diaria, el pensamiento y memoria o controlando cambios del comportamiento (NIA, 2018; NINDS, 2019; Marasco, 2020).

Por otro lado, también se emplean tratamientos no farmacológicos, en muchos casos como complemento al farmacológico, que permiten enlentecer la velocidad de progresión de la enfermedad. Entre ellos se encuentran terapias que buscan favorecer la cognición y los síntomas conductuales, como son la práctica de actividad física, la cual se relaciona con una mejor oxigenación y mejoras en la circulación, en la función cognitiva, en los biomarcadores y en el volumen cerebral; o la estimulación cognitiva que parece aportar beneficios cognitivos, de conducta y emocionales a las personas con EA (Alzheimer's Association, 2019; Marasco, 2020).

1.9 Factores de riesgo asociados a la Enfermedad de Alzheimer

Si bien no se conocen cuáles son los mecanismos que desencadenan la Enfermedad de Alzheimer, sí que es sabido que es una enfermedad multifactorial con diversos factores que pueden favorecer su aparición, así como reducir el riesgo de que esta aparezca, pudiendo agruparse en modificables y no modificables.

El impacto de estos factores se produce a lo largo de la vida, pero se considera que la mediana edad es el periodo óptimo para las intervenciones ya que las alteraciones neuropatológicas de la EA se producen en esta etapa y también se corresponde con el momento en el que el efecto del estilo de vida tiene un impacto duradero (Nutaitis *et al.*, 2019).

1.9.1 Factores de riesgo no modificables

Son aquellos sobre los que no podemos actuar y si bien son varios los factores no modificables que aumentan el riesgo de padecer EA, sobre el que existe mayor consenso es sobre la influencia de la edad avanzada. Pero además de este, hay otros factores que condicionan la aparición de la enfermedad como son los antecedentes familiares, la genética, el sexo o el origen étnico.

1.9.1.1 Edad

Es el principal factor para el desarrollo de la EA. Se estima que pasados los 65 años el riesgo de padecer EA se dobla cada cinco años (Alzheimer's Association, 2020; Lane *et al.*, 2017), y según avanzan los años el porcentaje de personas con EA se incrementa continuamente pasando del 3% a los 65-74 años, al 17% entre los 75 y 84 años y aumentando hasta el 32% en mayores de 85 años (Hebert *et al.*, 2013). Bien es cierto que es importante matizar que la EA durante muchos años ha sido considerada como una parte inherente del proceso de envejecimiento (Nelson *et al.*, 2011).

Sin embargo, pese a ser un factor de riesgo importante, esto no hace que la EA forme parte del envejecimiento normal, solo es una enfermedad relacionada con dicha etapa.

1.9.1.2 Antecedentes familiares

A pesar de no ser necesario tener antecedentes de EA para padecer la enfermedad, en aquellas personas con un familiar de primer grado con EA hay más posibilidades de desarrollarla (Loy *et al.*, 2014) y esto aumenta aún más si existe más de un familiar (Bassett *et al.*, 2006). Este hecho puede estar relacionado bien con la genética que predispone a la enfermedad, o bien con el medio ambiente y los hábitos de vida compartidos (Alzheimer's Association, 2018).

1.9.1.3 Alteraciones genéticas

La presencia de ciertos genes aumenta el riesgo de sufrir EA, según Ballard *et al.* (2011) hasta un 70% del riesgo podría relacionarse con la genética, con mutaciones en los genes *PPA*, *PSEN1* y *PSEN2* en la forma familiar, si bien esta forma es poco habitual, y con más frecuencia podría relacionarse con el gen *APOE* en la esporádica, en especial la presencia del alelo $\epsilon 4$ (Silva *et al.*, 2019). De hecho hay autores que indican que quienes presentan alguna de estas mutaciones virtualmente tendrían garantizado el desarrollo de la enfermedad si viviesen un periodo de tiempo normal (Goldman *et al.*, 2011). Otras alteraciones genéticas como el Síndrome de Down también parecen relacionarse con un mayor riesgo de EA, en concreto de EAT. Esto parece ser debido a la copia extra que presentan del cromosoma 21, en el que se sitúa la *PPA*, lo cual favorecería un aumento del βA , una copia extra de *PPA* incrementa la producción de fragmentos amiloides. (Alzheimer's Association, 2020). También se produce una presencia más temprana de los daños: a los 40 años la mayor parte de las personas con Síndrome de Down presenten niveles importantes de ovillos neurofibrilares y de placas amiloides (Lott & Dierssen, 2010) padeciendo EA el 50% de las personas con Síndrome de Down a los 60 años (NDSS, 2020).

Además de estos, se han identificado al menos otros 20 genes que podrían estar relacionados con la EA, influyendo en vías inflamatorias o de metabolismo del colesterol entre otros, que si bien de forma individual supondrían solo un ligero incremento del riesgo, si se combinasen aumentarían su peso (Lane *et al.*, 2017; NIA, 2019).

1.9.1.3.1 APOE

Como se ha indicado, la EA se relaciona con el *APOE*, gen situado en el cromosoma 19 con tres alelos principales encargados de codificar tres isoformas diferentes: ApoE-ε2, ApoE-ε3 y ApoE-ε4. Estas formas son el producto de sustituciones de un aminoácido y cada una de ellas tiene diferente distribución entre la población y diferente efecto (Vitali *et al.*, 2014; Masters *et al.*, 2015). La isoforma ApoE-ε2 no es muy frecuente, está presente en un 5-10% de la población y se relaciona con un aumento de la hipercolesterolemia familiar (Mahley, 2016). Según parece tiene capacidad protectora frente a la EA (Masters *et al.*, 2015), y en caso de padecer la EA esta será más tardía (NIA, 2019); por su parte la ApoE-ε3 es la forma neutra, ni disminuye ni incrementa el riesgo de EA (NIA, 2019), es la más frecuente ya que se da en un 65-70% de la población (Mahley, 2016). Por último la ApoE-ε4, se da entre un 15 y 25% de la población (Mahley, 2016), subiendo algunos autores hasta el 35% (Verghese *et al.*, 2011), y se relaciona con un mayor riesgo de daño cardiovascular y también de padecer EA (NIA, 2019). De hecho el 65-80% de quienes padecen EA portan al menos un alelo ε4 (Mahley, 2016).

Estas tres isoformas dan lugar a genotipos homocigotos (2/2, 3/3 o 4/4) o heterocigotos (3/2, 4/2 o 4/3) (Mahley, 2016), que resultan de importancia debido a que en función del genotipo, el factor protector o de riesgo se verá aumentado. En el caso de los portadores de un alelo de ApoE-ε4 tienen 3-4 veces más probabilidades de padecer EA, y estas se multiplican por 12-14 cuando se presentan los dos alelos, al comparar con una homocigosis de ApoE-ε3, si bien no es frecuente, ya que solo un 2-3% de la población presenta homocigosis ApoE-ε4 (Verghese *et al.*, 2011; Mahley, 2016). Además el número de alelos se relaciona con un debut más temprano de la enfermedad, unos 10-20 años antes en los portadores (Verghese *et al.*, 2011), unos 8 años por cada alelo (Mahley, 2016).

1.9.1.4 Sexo

Según señala la *Alzheimer's Association* en su informe del año 2020 de los 5,8 millones de personas mayores de 65 años de EEUU con EA 3,6 millones son mujeres, frente a 2,2 millones de hombres. Por lo tanto otro de los factores a tener en cuenta parece ser el sexo. Esto podría estar relacionado con el hecho de que la esperanza de vida de las mujeres es mayor que la de los hombres, ya que la edad es el principal factor de riesgo descrito; también podría relacionarse con una mejor salud de los hombres que superan la edad de 65 años (Hebert *et al.*, 2001; Chêne *et al.*, 2015).

Por otro lado parece que existen más factores relacionados. El volumen cerebral y la cantidad de neuronas es mayor en los hombres que en las mujeres, si bien en las mujeres existe una mayor eficiencia a nivel neuronal, por lo que dado que la EA influye sobre estos aspectos, hay diferencia en su desarrollo en función del sexo y en el caso de las mujeres se produce antes una mayor reducción cortical (Lee *et al.*, 2020). A nivel cerebral también se observa mayor patología de ovillos neurofibrilares (Oveisgharan *et al.*, 2018). Además de las diferencias estructurales, parece existir una influencia hormonal sobre la EA ya que aquellas mujeres con menopausia quirúrgica presentan mayor patología relacionada con la EA así como un mayor deterioro que los hombres (Uchoa *et al.*, 2016; Oveisgharan *et al.*, 2018). Atendiendo a la genética, se obtiene una afectación dispar según el sexo. Entre los portadores del alelo $\epsilon 4$, las mujeres tienen un mayor riesgo de EA y mayor deterioro (Nebel *et al.*, 2018; Sundermann *et al.*, 2018).

Hay estudios que relacionan las diferencias entre sexos con factores de riesgo modificables de la EA. Un bajo nivel socioeconómico o educativo o un bajo nivel de actividad física parecen ser factor de riesgo de la EA y dado que estos niveles suelen ser inferiores en las mujeres respecto a los hombres, el mayor riesgo de EA puede estar relacionado con ese hecho. También señalan que el efecto de los FRCV a la hora de desarrollar EA parece ser mayor en las mujeres (Nebel *et al.*, 2018).

1.9.1.5 Origen étnico

Según varios estudios el origen étnico puede influir en el riesgo de padecer EA, obteniéndose que los afroamericanos y los hispanos/latinos tienen mayor riesgo de EA que los americanos europeos (Alzheimer's Association, 2020). Si bien aún no se conoce el motivo de este riesgo más elevado, se considera que podría ser debido a diferencias biológicas, mayores niveles de obesidad, hipertensión arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM), diferencias socioeconómicas, menor nivel económico y peor acceso a servicios sanitarios, entre otras (Steenland *et al.*, 2016) o debido al entorno ya que este puede influir en diferentes aspectos como son la educación, la alimentación o la actividad física (Perkins *et al.*, 1997). Esta relación también podría venir dada por la genética ya que la distribución del alelo $\epsilon 4$ difiere entre los americanos europeos y los afroamericanos presentando estos últimos un mayor porcentaje en comparación con los primeros (Rajan *et al.*, 2017). De todas formas, independientemente del *APOE* los afroamericanos y los hispanos presentan mayor riesgo de EA que los caucásicos (Tang *et al.*, 1998).

1.9.2 Factores de riesgo modificables

Son aquellos factores que se relacionan con los hábitos de vida y sus consecuencias, los cuales se asocian con el riesgo de padecer EA. Algunos actúan como factores de riesgo, mientras que otros pueden proteger frente a la EA. Dentro de ellos se encuentra la dieta, la actividad física, el nivel educativo, las lesiones traumáticas a nivel cerebral y los FRCV.

1.9.2.1 Dieta

La dieta mediterránea o el consumo de antioxidantes, así como el hecho de evitar las dietas altas en azúcares y grasas saturadas, parecen aportar beneficios a la hora de desarrollar la EA (Silva *et al.*, 2019). Se ha podido obtener que una peor adherencia a la dieta mediterránea está relacionada con peores niveles de los biomarcadores de EA, y una mejor adherencia parece ofrecer protección en la progresión hacia la demencia en la EA (Berti *et al.*, 2018), previniendo o retrasando su aparición (Baranowski *et al.*, 2020). Al tener en cuenta aquellas poblaciones que por su origen étnico o sus antecedentes familiares tienen mayor riesgo de padecer EA, también se comprueba una disminución del riesgo con las dietas saludables. De hecho postulan que precisamente el mayor riesgo de padecer EA en poblaciones concretas se debe a sus hábitos de vida, entre ellos los alimenticios, lo que refuerza la idea de la dieta como factor de riesgo de la EA (Nutaitis *et al.*, 2019). Por su parte, la denominada “dieta occidental”, caracterizada por una alta presencia de grasas trans y saturadas, azúcares, calorías, sal y aditivos, incrementa el riesgo de padecer EA al producir un daño directo en el cerebro, favoreciendo la neuroinflamación y la resistencia a la insulina entre otros (Baranowski *et al.*, 2020). Además del efecto directo que produce, es importante recordar que a su vez una dieta inadecuada aumenta los FRCV, incrementando así el riesgo de padecer EA (Mayeux & Stern, 2012).

También parecen tener relación con el riesgo de EA los niveles de vitamina D. Esta vitamina tiene efecto a nivel neurológico y su deficiencia parece relacionarse con un mayor riesgo de EA, siendo aún mayor el riesgo cuando las deficiencias son más severas (Chai *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2019).

1.9.2.2 Actividad física

La actividad física puede actuar como factor de riesgo o factor protector de la EA (Mayeux & Stern, 2012). Aquellas personas con inactividad o bajos niveles de actividad física, aumentan el riesgo de padecer EA (Baranowski *et al.*, 2020). Por contra, su práctica aporta beneficios directos como mejora de la oxigenación, disminución de la neuroinflamación o un aumento del volumen de la materia gris, lo cual es un factor protector y revierte la pérdida de volumen en el hipocampo

(Robinson *et al.*, 2017; Baranowski *et al.*, 2020), así como otros beneficios indirectos como son la mejoría de los FRCV (Silva *et al.*, 2019). Además de disminuir el riesgo también parece retrasar la aparición de la EA en caso de desarrollarla (Baranowski *et al.*, 2020).

1.9.2.3 Educación y reserva cognitiva

La reserva cognitiva o resiliencia es un factor protector de la EA que podría relacionarse con la realización durante periodos prolongados de tiempo de actividades que requieran complejidad a nivel mental y con unos niveles más altos de educación (Matyas *et al.*, 2019). Este hecho parece permitir una compensación ante las lesiones relacionadas con la EA.

Un mayor nivel de educación formal así como aquellos estilos de vida intelectualmente activos parecen ser factor protector de la EA (Mayeux & Stern, 2012) incluso de forma independiente del sexo, la edad y el APOE (Sando *et al.*, 2008), al favorecer el desarrollo de una reserva cognitiva (Robinson *et al.*, 2017), que a su vez permite al cerebro un uso más eficiente de las conexiones neuronales y una cierta compensación de los daños que se producen por la EA (Silva *et al.*, 2019). A este propósito también contribuye el desarrollo de actividades o empleos mentalmente estimulantes, que permiten mejor cognición y un deterioro más lento incluso entre aquellos con ApoE-ε4 (Pool *et al.*, 2016; Dekhtyar, *et al.*, 2019). Sin embargo, aún no se sabe la relación exacta cuál es, ya que algunos autores señalan que un mayor número de años de educación podría ser protector de manera indirecta, es decir, estarían relacionados con un mayor nivel socioeconómico y ser este el que repercuta en el riesgo (McDowell *et al.*, 2007).

1.9.2.4 Lesión traumática cerebral

Si bien no todos los autores obtienen relación, una gran parte describe que las lesiones traumáticas a nivel cerebral (accidentes, caídas, aquellas producidas por deportes) aumentan el riesgo de padecer demencia (Mayeux & Stern, 2012; Li *et al.*, 2017), especialmente EA, y más si estas se producen a edades más avanzadas (Dams-O'Connor *et al.*, 2016) o son de repetición (Fann *et al.*, 2018). No es necesario un alto impacto, un solo evento moderado puede doblar el riesgo de padecer demencia (Barnes *et al.*, 2018) y además aparecerían a edades más tempranas (LoBue *et al.*, 2017; Schaffert *et al.*, 2018).

1.9.2.5 Enfermedades cardiovasculares

Por su parte, una serie de factores que aumentan el riesgo de padecer EA se relacionan principalmente con la enfermedad cerebrovascular y los factores que la facilitan. Entre ellos se encuentra la HTA, la DM, las hiperlipidemias, la obesidad y el consumo de tabaco. Todas ellas

parecen incrementar el deterioro cognitivo y a su vez están relacionadas entre sí, pudiendo unas favorecer la aparición de otras (Robinson *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2019). Además, podría ser que la relación entre la EA y el daño vascular sea bidireccional y se retroalimenten (Mayeux & Stern 2002; Lane *et al.*, 2017; Vargas-González & Hachinski, 2020).

Tomando como referencia el estudio *Rotterdam* se aprecia la importancia de los FRCV: la eliminación de los siete factores de riesgo más importantes podría reducir en un 30% el número de casos de EA (Scheltens *et al.*, 2016). Debido a su importancia, en el año 2019 la OMS recomendó una serie de medidas para reducir el riesgo de demencia entre las que se incluyen el control de la HTA y de la DM. Sin embargo añaden una nota de cautela ya que dichas actividades reducen el riesgo, pero no previenen ya que se podría desarrollar demencia, aunque con menos posibilidades o de una forma más tardía que si no hubiesen cumplido con las recomendaciones (OMS, 2019).

1.10 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y el riesgo cardiovascular

Como se ha señalado anteriormente una mala salud cardiovascular y unos hábitos de vida inadecuados, se relacionan, de manera directa e indirecta, con un aumento en el riesgo de padecer EA, y a su vez una mejoría en los mismos con una disminución o retraso del inicio de la EA, incluso en aquellas personas con alto riesgo genético de desarrollarla (Lourida *et al.*, 2019; NIH, 2019; Yu *et al.*, 2020). De ahí la importancia de conocer mejor la relación entre los FRCV y la EA permitiendo esto poder actuar correctamente en la prevención de la EA.

Los factores de riesgo cardiovascular son aquellos hábitos de comportamiento o condiciones que incrementan el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Los principales son: HTA, colesterol elevado, DM, obesidad y sobrepeso, tabaquismo, inactividad física, antecedentes familiares y edad. El origen de este problema está ligado, entre otras cosas, a estilos de vida poco saludables como son una mala alimentación, un exceso de grasas o la falta de ejercicio, que, si bien se relacionan con eventos cardiovasculares, también con un mayor riesgo de padecer EA (WHO, 2017). De hecho, entre la mitad y un tercio de los casos de EA podrían estar relacionados con los FRCV, y en aquellos portadores de ApoE-ε4 el riesgo de demencia ante la presencia de FRCV parece ser aún mayor.

Este hecho es importante ya que los casos prevenibles por la combinación de los FRCV suponen un tercio de los casos. Si la prevalencia de los factores de riesgo se reduce entre un 10 o un 20% entre el 2010 y el 2050, periodo en el que se prevé que se triplique el número de casos, se podría lograr una importante disminución del número de afectados por la EA. Se estima que si se redujesen un 10% los FRCV a nivel mundial, el número de casos de EA estimados para el año 2050 podría ser hasta 8,8 millones menos del previsto (un 8,3%), y si esa reducción se elevase hasta el 20% se lograrían 16,2 millones menos de casos de EA para el 2050, lo que supondría un 15,3% menos (Norton *et al.*, 2014).

Además, si tenemos en cuenta a aquellos con mayor riesgo de padecer EA debido al genotipo de *APOE*, los FRCV también influyen. Los que tienen un peor estado cardiovascular presentan un riesgo aumentado de demencia de 2,6 comparando con aquellos con un bajo riesgo genético. En cambio aquellos con un estado cardiovascular favorable presentaban un riesgo disminuido de 0,45 comparando con aquellos con un estado desfavorable. Por tanto el riesgo genético y el cardiovascular contribuyen aditivamente al riesgo de demencia (Peloso *et al.*, 2020).

Para poder actuar correctamente, habría que tener en cuenta que según los datos recogidos por Norton *et al.* (2014) y Barnes *et al.* (2011) el FRCV más importante es la inactividad física. Sin embargo, esto puede ir cambiando con el paso de los años en función de los hábitos de vida, y ser otro FRCV el que adquiriera más relevancia; además es importante tener presente la importancia de la combinación de los FRCV. Por otro lado, la influencia de los FRCV sobre el riesgo de demencia existe hasta aproximadamente los 65 y 70 años, por lo que si se quiere lograr una prevención adecuada, esta debe realizarse entre los 40 y los 65 años, siendo este el periodo de acción efectiva, ya que en la etapa posterior a los 65 años sería más difícil conseguir un efecto de prevención de la demencia. Por tanto, si se quiere obtener un efecto sobre la EA modificando los FRCV, la acción ha de ubicarse en la mediana edad (Legdeur *et al.*, 2019).

A pesar de esto, puede que paradójicamente la mejora de los FRCV no disminuya tanto como se espera el número de casos de EA. Esto se debería a que como consecuencia de los efectos adversos de los FRCV un gran número de personas fallecen a edades tempranas y no llegan a desarrollar demencia, pero si se reduce este número, habrá mayor cantidad de personas mayores y por lo tanto más candidatos a desarrollar EA (Norton *et al.*, 2014).

Por todo ello, los FRCV de la mediana edad deberían ser tenidos en cuenta como factor de riesgo para el desarrollo de la EA, y considerar que mejoras en los mismos parecen relacionarse con un menor riesgo de EA.

1.10.1 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y la antropometría

Los elementos antropométricos resultan de interés en el estudio de la EA ya que se postula que la obesidad o el sobrepeso en la mediana edad actúan como factores de riesgo para la misma (Norton *et al.*, 2014). Esto podría ser debido por un lado a que el exceso de peso sea un factor de riesgo indirecto (Luchsinger & Gustafson, 2009; Knopman & Roberts, 2010), el cual favorezca el desarrollo de otras enfermedades cardiovasculares tales como la HTA o la DM, cuya relación con la EA es conocida (Gustafson *et al.*, 2013; Robinson *et al.*, 2017; Alford *et al.*, 2018). Pero por otro lado, la obesidad en si misma también podría actuar como factor de riesgo, ya que se asocia con una serie alteraciones que parecen tener influencia a la hora de desarrollar la EA: resistencia a la insulina relacionada con una menor eliminación de β A y mayor acumulación de Tau; inflamación sistémica, que promueve la resistencia a la insulina; y disminución de la leptina, considerada neuroprotectora.

En general se considera que existe mayor riesgo de padecer EA en caso de presentar obesidad en la mediana edad (Norton *et al.*, 2014). Sin embargo, para otros autores el factor de riesgo sería el bajo peso, considerando incluso el peso elevado como un factor protector frente a la EA. Este efecto se daría al analizar la obesidad a edades avanzadas (Silva *et al.*, 2019). Tal relación puede deberse a que el bajo peso no sea un factor de riesgo, sino un signo de la EA, ya que esta favorece precisamente la pérdida de peso, entre otras cosas por una disminución del apetito, además de presentar dificultades para tragar u olvidar las ingestas. Las cifras de bajo peso consideradas como factor de riesgo podrían corresponder a la pérdida de peso de aquellos que desarrollarán demencia, produciéndose un descenso más brusco del índice de masa corporal (IMC) unos años antes del diagnóstico de la EA y un continuo descenso en el peso según avanza la enfermedad. Por otro lado, el mayor riesgo de EA en situación de bajo peso también puede relacionarse con el hecho de que estas personas con bajo peso sean quienes tienen más opciones de vivir más años, por lo tanto más posibilidades de desarrollar EA y que a su vez aquellas personas con obesidad que sobreviven a edades avanzadas puedan disponer de alguna característica protectora frente a la enfermedad cardiovascular y por tanto frente a la demencia (Goonesekera *et al.*, 2012).

En la revisión realizada por Barnes *et al.* (2011) indican que la asociación entre el peso elevado y la EA parece variar con la edad: si bien en la mediana edad existe un riesgo, en una etapa más tardía este riesgo desciende, lo que apoyaría la idea de que el peso elevado podría ser un factor protector a edades avanzadas (Barnes *et al.*, 2011). Sea como fuere lo que sí parece estar claro es que existe algún tipo de relación cuando los valores asociados a la composición corporal se sitúan fuera de las recomendaciones.

Atendiendo a las variables empleadas habitualmente para reflejar la antropometría, en el caso del IMC existe una relación con los biomarcadores de EA (Hayes *et al.*, 2020). Según Alford *et al.* (2018) en el estudio *ARIC-PET Amyloid Imaging Study* un IMC elevado en la mediana edad está asociado significativamente con amiloidosis cerebral en la vejez. La relación entre adiposidad y biomarcadores de la EA también ha sido recogida señalando que puede relacionarse con el hecho de que el tejido adiposo sea productor de sustancias importantes para el metabolismo (adipoquinas) y la inflamación (citoquinas). Dentro de las adipoquinas se encuentra una hormona denominada leptina, cuyos niveles correlacionan directamente con la adiposidad a nivel plasmático y ha demostrado tener diferentes efectos sobre el desarrollo cerebral y procesos como el aprendizaje y la memoria, y sobre las β secretasas (Luchsinger *et al.*, 2007). En situación de obesidad parece incrementarse a nivel periférico, si bien a nivel del LCR sus niveles están disminuidos, lo que parece sugerir que existe un inadecuado transporte a través de la BHE o una resistencia a dicha hormona. La leptina además parece relacionarse con los biomarcadores de la EA ya que reduciría la fosforilación de Tau, así como la patología cerebral relacionada con β A y Tau. (Alford *et al.*, 2018).

También parece existir resistencia a la insulina, la cual si bien se suele relacionar con la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), también se da en la mayoría de casos de adiposidad, incluso sin DM2. Esta resistencia, según parece, podría venir dada por la inflamación sistémica que se produce en las situaciones de obesidad relacionada con la respuesta inflamatoria del tejido adiposo. En condiciones normales la insulina parece favorecer la eliminación del β A, pero la resistencia a dicha hormona podría contribuir a la acumulación tanto del péptido β A como de la proteína Tau (Luchsinger *et al.*, 2009; Alford *et al.*, 2018). Además la inflamación relacionada con este proceso eleva el nivel de citoquinas, reduciendo la plasticidad neuronal e impidiendo la neurogénesis (Alford *et al.*, 2018). Otro elemento a considerar es el hecho de que la insulina tiene capacidad de cruzar la BHE y competir con la enzima que degrada el β A. Si esta hormona se encuentra elevada a nivel periférico puede producirse una inhibición de la misma a nivel cerebral impidiendo así el normal funcionamiento (Luchsinger *et al.*, 2009). La asociación entre la resistencia a la insulina y la

EA ha sido descrita en diversos estudios, *Rotterdam*, *Hisayama*, *Wisconsin Registry for Alzheimer's prevention*; mientras que en el estudio *Baltimore*, no se obtuvo tal relación (Alford *et al.*, 2018).

Por último, parece que la mayor adiposidad estaría relacionada con otros factores que a su vez aumentan el riesgo de padecer EA, tales como bajos niveles educativos y socioeconómicos (Luchsinger *et al.*, 2007).

1.10.2 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y la tensión arterial

La tensión arterial elevada parece ser un elemento a tener en cuenta como factor de riesgo a la hora de desarrollar EA (Shah *et al.*, 2012; Glodzik *et al.*, 2014; Nation *et al.*, 2013; Hughes *et al.*, 2016; Nagai *et al.*, 2010; Sierra, 2020), pero además se relacionaría con un peor pronóstico y con una mayor velocidad de instauración de la enfermedad (Iadecola *et al.*, 2019). Por otro lado la presión parcial de pulso (PPP) elevada, de forma independiente de la HTA, también se relacionaría con un mayor riesgo de padecer EA (Nation *et al.*, 2013) y la prehipertensión se asociaría con hasta un 40% más riesgo de desarrollar EA (Iadecola *et al.*, 2019). Sin embargo esta relación entre HTA y EA se debilita con el paso de los años (Silva *et al.*, 2019), lo que puede ser debido a que conforme avanzan los años existen más factores que favorecen el deterioro cognitivo, por lo que cada elemento de forma individual disminuye su importancia (Norton *et al.*, 2014).

La relación entre la tensión arterial (TA) y la EA no está claro si se produce de forma directa, es decir, peores valores de TA favorecen la neurodegeneración, o si es de manera indirecta debido a que un peor estado vascular provocado por la TA favorece la neurodegeneración (Nation *et al.*, 2013; Iadecola *et al.*, 2019). La HTA produciría alteraciones en la estructura cerebrovascular y en su función lo que predispondría al cerebro a la disfunción (Iadecola *et al.*, 2019). Dichas alteraciones podrían ser debidas, entre otras, a la hipoperfusión relacionada con la HTA y la consecuente pérdida neuronal, a la inflamación, al estrés oxidativo o a una mayor permeabilidad de la BHE ya que se considera que la HTA puede favorecer una disfunción de la barrera hematoencefálica, hecho relacionado con la EA (Skoog *et al.*, 2006). Por su parte Glodzik *et al.* (2014) indican que la TA alteraría la autorregulación cerebral, incrementando su vulnerabilidad. Otra hipótesis señala que las propiedades vasoactivas del β A asociadas a la TA elevada debilitarían las paredes de los vasos y reducirían la eliminación amiloide del cerebro, conduciendo a una oclusión de los capilares (Shah *et al.*, 2012). Además, la isquemia que puede producirse es capaz de estimular la expresión de presenilina y de favorecer la acumulación del β A (Silva *et al.*, 2019).

Otros autores también sugieren que quizás la TA no se relacione con el inicio de la EA pero sí con su progresión, ya que alteraciones en la TA alteran el flujo sanguíneo cerebral, asociándose esto con la disfunción neuronal, además la atrofia cerebral parece aumentar ante cifras de TA elevadas si bien no se conoce el mecanismo de producción (Power *et al.*, 2011).

Asimismo la HTA favorece la aterosclerosis y la rigidez arterial, lo cual a su vez favorece la demencia e incrementa la PPP que se correlaciona con un mayor riesgo de EA (Wiesmann *et al.*, 2013). La EA se relaciona con aumentos en la tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) y en la PPP, reflejándose tanto en los depósitos cerebrales como en el LCR, empeorando el efecto en aquellos portadores de ApoE- ϵ 4 (Hughes *et al.*, 2016).

Además, un estudio realizado por Arendash *et al.* señala que una infusión intra arterial de β A incrementa la TA, sugiriendo que quizás el amiloide pueda ser capaz de inducir HTA, lo que junto a los efectos vasculares que produce, podría hacer que el β A interactuase, entre otros, con la HTA elevando aún más los niveles de TA y produciendo daño a nivel cerebrovascular (Wiesmann *et al.*, 2013).

Por otro lado, si bien parece que hay acuerdo sobre la existencia de una relación entre la TA y la EA, hay autores que difieren de esa idea al no obtener relación en sus análisis. De hecho algunos no solo indican que no sería un factor de riesgo, sino que sostienen que la HTA tendría un efecto protector frente a la EA y que unas cifras de tensión bajas son las que aumentarían el riesgo.

Glodzik *et al.* (2014) y Sierra (2020) indican que una baja TAD a edades avanzadas parece relacionarse con la EA, de hecho observan que en las personas con EA hay un mayor descenso de la TAD que en personas sanas. Además, una alta TAD se relaciona con una menor incidencia de EA, que podría deberse a que un aumento de la TAD permitiría una adecuada perfusión cerebral que proteja frente a los cambios de perfusión relacionados con el envejecimiento (Yang *et al.*, 2011).

Ahora bien, este hecho, según Hughes *et al.* (2016), también podría venir dado por un descenso de la TA a edades avanzadas relacionado precisamente con el inicio de la EA, por lo que las cifras bajas, de nuevo, no serían un factor de riesgo, sino un síntoma temprano de la EA. Se ha observado un patrón de incremento de TA durante la mediana edad seguido de un rápido descenso de la misma en edades avanzadas presente en individuos que posteriormente desarrollan demencia (WHO, 2019), lo que se podría relacionar con esas cifras más bajas.

Diversos autores han estudiado el porqué de las diferencias en los resultados y han visto que las discrepancias suelen venir dadas cuando la población analizada pertenece a diferentes grupos de edad, es decir, la relación se da en aquellos estudios realizados en la mediana edad, pero no en los realizados en edades avanzadas. Nation *et al.* (2013) indican que la relación se obtiene hasta los 70 años y que el momento más adecuado para los análisis sería entre la quinta y sexta década de la vida, y Sierra (2020) indica que entre los 40 y 64 años (mediana edad) sería la época en la que parece que existe asociación. Hughes *et al.* (2016) relacionan la TA de la mediana edad con la demencia a etapas tardías al revisar diversos estudios longitudinales que apoyan la idea de que existe una relación a lo largo del tiempo entre la TA y la EA, y señalan que la HTA sistólica parece relacionarse con alteraciones cognitivas unos 20 años después. Shah *et al.* (2012) apoyan la idea de que las lesiones se producen años antes tras un estudio longitudinal de largo seguimiento. Por su parte Iadecola *et al.* (2019) consideran la mediana edad como el momento más importante a la hora de crear impacto y también defienden que la TAS elevada en la mediana edad conlleva mayor riesgo de EA. Pero indican que la HTA, según estudios como el de *Rotterdam o Göteborg H-70* parece tener un efecto protector frente a la demencia, reduciéndola y en *el Bronx Aging Study* retoman la idea de que la TA elevada en edades avanzadas tiene un carácter protector, tras una época en la que sería un factor de riesgo. La forma de U es referida por varios estudios, por ejemplo en el estudio *HAAS*, señalando que aquellos que padecieron demencia sufrieron un incremento gradual de la TAS desde la mediana edad y un posterior descenso de 1,36 mm Hg por año en la edad avanzada, lo que apoya la idea indicada anteriormente de que la tensión podría disminuir en relación a la demencia.

Este hecho es similar al observado en las relaciones con otros FRCV: se obtienen resultados al analizar la población de mediana edad, pero al analizar en edades más avanzadas, o no se obtiene relación o es la opuesta. Eso podría ser debido a que los valores de los FRCV sufrirían un descenso en edades avanzadas precisamente con motivo de la EA o podría ser que los FRCV en la juventud se encontraran entre los factores modificables importantes, sin embargo, con el paso de los años se añadirían otros factores relacionados con el envejecimiento cerebral que modificarían estos procesos, haciendo que los primeros sean menos relevantes (Nation *et al.*, 2013).

1.10.3 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y la glucemia

Los niveles de glucemia patológicamente elevados parecen relacionarse con la EA. En el caso de los niveles altos debido a la DM2 se produce una alteración en la homeostasis de la glucosa, así como resistencia a la insulina, entre otros, y esto tiene como consecuencia una mayor

acumulación del péptido β A, mayor hiperfosforilación de la proteína Tau y una mayor degeneración neuronal. Pero además también parece que β A y Tau están implicados a su vez en la DM2, lo que empeoraría aún más el estado metabólico y a su vez el neurológico, favoreciendo así la neurodegeneración (Bharadwaj *et al.*, 2017).

Esta asociación se traduce en un aumento del riesgo de padecer EA ante la presencia de DM, si bien el nivel de riesgo difiere entre los autores coincidiendo en la idea de mayor riesgo de EA entre aquellos con DM (Barnes *et al.*, 2011; Norton *et al.*, 2014; Baumgart *et al.*, 2015; Bharadwaj *et al.*, 2017; Legdeur *et al.*, 2019). De hecho, un cierto número de casos de EA pueden atribuirse a la DM2 y hay que recordar que al combinarse con algún otro FRCV los números se incrementan, considerándose que la combinación resultante puede ser la responsable de hasta la mitad de casos de EA a nivel mundial (Barnes *et al.*, 2011). En la revisión realizada por Sajeev *et al.* (2012) señalan que los efectos de la DM2 podrían ser acumulativos en función de la duración de la misma, la gravedad y su control. También indican la relevancia de conocer el periodo de inicio de la DM, ya que esto parece ser importante a la hora de su asociación con la EA (Sajeev *et al.*, 2012).

Dicha relación puede venir dada por el hecho de que al producirse alteraciones en la concentración y utilización de la insulina, tal y como ocurre en la DM2, también se alteran los procesos en los que está implicada, que la insulina se altere a nivel sistémico tiene su efecto a nivel cerebral. En el caso de la resistencia a la insulina con la consecuente hiperinsulinemia, se produce una reducción del transporte de insulina a través de la BHE, dando como resultado una menor cantidad de insulina a nivel cerebral o un bajo aprovechamiento de la misma (Rorbach-Dolata & Piwovar, 2019; Rad *et al.*, 2018) aumentando las cantidades del péptido amiloide y de la proteína Tau en el cerebro. La acumulación produce como consecuencia una alteración de la señalización encargada de la eliminación de las placas amiloides y de los ovillos neurofibrilares, favoreciendo la neurotoxicidad (Rad *et al.*, 2018).

Sin embargo, a pesar de lo descrito anteriormente en las revisiones analizadas no todos los autores han encontrado una relación tan clara o al menos no en solitario (Barnes *et al.*, 2011). La revisión realizada por Baumgart *et al.* (2015) indica que si bien no parece conclusiva la relación, sí que existe una asociación y un aumento de riesgo de EA, sufriendo variaciones con la edad. Por lo tanto, si la DM2 no sería causa suficiente, sí influiría en el desarrollo de la EA.

1.10.4 Relación entre la Enfermedad de Alzheimer y los lípidos

Unos niveles de lípidos elevados parecen actuar como factor de riesgo a la hora de desarrollar la EA (Regalado *et al.*, 2009; Shepardson *et al.*, 2011; Legdeur *et al.*, 2019), pese a que no se sabe con seguridad el mecanismo que sustenta esta relación. Una de las teorías es que el colesterol modula el metabolismo de la PPA, por lo que un colesterol excesivo promueve la producción amiloide, mientras que unos valores bajos de colesterol la reducen, es decir el colesterol y el β A se correlacionan positivamente. Esto puede deberse a que los niveles de colesterol parecen relacionarse con la actividad de la β secretasa y de la γ secretasa, incrementándola y regulando el acumulo del β A en la neurona, (Regalado *et al.*, 2009; Shepardson *et al.*, 2011). Ciertamente es que la mayoría de estudios analizan la relación entre el β A y los lípidos, pero la relación con las proteínas Tau y pTau, y con la formación de ovillos no parece muy clara. Una de las opciones postuladas es que puedan existir acciones directas, pero también indirectas, por parte del colesterol sobre estas proteínas. Uno de estos mecanismos indirectos puede ser que debido al efecto del colesterol sobre el β A, se incrementa este péptido y mayores niveles del β A parecen producir una mayor fosforilación de Tau (Shobab *et al.*, 2005).

Sin embargo la evidencia es contradictoria, dado que mientras que hay autores que defienden dicha relación, otros no han encontrado relaciones entre los lípidos y un mayor riesgo de EA. Una de las explicaciones a esta diferencia puede ser el momento de toma de muestras, es decir, aquellos estudios llevados a cabo en la mediana edad son los que tienden a relacionar ambos parámetros, mientras que en los llevados a cabo en personas de avanzada edad, no solo no se muestran los parámetros lipídicos como factor de riesgo, si no que mayores niveles parecen relacionarse con un mejor nivel cognitivo. Sin embargo algunos autores indican que este hecho es debido a que el inicio de la EA disminuye los niveles de colesterol. También se habla de mortalidad selectiva, es decir, aquellos que tienen FRCV tales como el colesterol elevado, es posible que no vivan tanto como para desarrollar EA (Regalado *et al.*, 2009; Shepardson *et al.*, 2011; Baumgart *et al.*, 2015; Legdeur *et al.*, 2019).

Por lo tanto, si bien no hay un criterio uniforme, la tendencia parece indicar que sí existe un riesgo atribuible a la alteración de los lípidos para el desarrollo de la EA, por ejemplo el estudio CAIDE indica que valores de colesterol superiores a 250 mg/dl constituyen un riesgo mayor de desarrollar EA. Y el colesterol total en la mediana edad parece triplicar el riesgo de padecer EA (Shepardson *et al.*, 2011).

Atendiendo a otros lípidos, el LDL parece tener efectos neurotóxicos, además de vasculares, y está implicado en la patogénesis de la EA (Moroney *et al.*, 1999; Zhou *et al.*, 2020). Por otro lado se ha descrito que mayores niveles de LDL previo al diagnóstico de demencia, se asocian a un declive de memoria más rápido en pacientes con EA (Zhou *et al.*, 2020). Además el LDL se ha relacionado con peores resultados en el MMSE, y la diferencia se ampliaría entre aquellos portadores de ApoE- ϵ 4 (Shepardson *et al.*, 2011).

1.11 Justificación del estudio

La Enfermedad de Alzheimer, tal y como se ha indicado previamente, es una enfermedad multifactorial, de etiopatogenia desconocida, caracterizada por una fase preclínica que se inicia décadas antes de que los síntomas comiencen a manifestarse. En esta fase inicial está descrito que se produce una elevación de los niveles de Tau y pTau, así como una disminución de los niveles de β A40 y β A42 en el LCR. Esta característica ha permitido que estas moléculas se utilicen como biomarcadores que indicarían el comienzo de un proceso de neurodegeneración en adultos cognitivamente sanos que potencialmente pueden llegar a desarrollar la enfermedad.

Así mismo, se sabe que un mal estado de salud cardiovascular reflejado a través de parámetros antropométricos (IMC y grasa corporal), tensión arterial (sistólica, diastólica y presión parcial de pulso), glucemia o lípidos en sangre (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) se correlaciona con una alteración en los valores de la concentración de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en LCR, relación que parece verse modificada por ciertos factores no modificables como la edad y ser portador del alelo ApoE- ϵ 4.

Por lo tanto, teniendo en cuenta lo anteriormente indicado, en este trabajo se pretende determinar si los individuos con una mejor salud cardiovascular en un momento determinado presentan una evolución más favorable de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en LCR, siendo esperable que esta asociación se vea condicionada negativamente por el efecto de los factores no modificables.

2. Objetivo

2. Objetivo

2.1 Objetivo general

Estudiar la evolución de las características sociodemográficas y el estado de salud y su relación con los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo en una muestra de personas adultas cognitivamente sanas.

2.2 Objetivos específicos

1. Analizar las características sociodemográficas y la evolución del estado de salud y los niveles de biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo en hombres y en mujeres cognitivamente sanos.
2. Correlacionar los parámetros antropométricos y de salud con la evolución de los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo en hombres y en mujeres cognitivamente sanos.
3. Analizar el grado de asociación de los parámetros de salud que presentan correlación con la evolución de los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo en hombres y en mujeres cognitivamente sanos.

3. Metodología

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio y contextualización

Este trabajo es un estudio prospectivo longitudinal realizado entre los años 2011 y 2015 en el marco de un proyecto más amplio denominado Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA), cuya realización comenzó el año 2010 por la Fundación CITA-Alzheimer. Su objetivo principal es estudiar la Enfermedad de Alzheimer en su fase preclínica, a través del seguimiento de una cohorte de individuos, desde una perspectiva inter y multidisciplinar. En el desarrollo de este proyecto participan diferentes agentes, entre los que se encuentra el Grupo de Investigación *Ageing On* de la UPV/EHU.

3.2 Diseño experimental y participantes

El PGA fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área Sanitaria de Gipuzkoa el 20 de octubre del 2010 y ratificado para las fases posteriores (código: CEIC PGA-1, PGA-2, PGA-3). En la Figura 3.1 se muestra el cronograma de las fases del proyecto desde su aprobación por el CEIC.

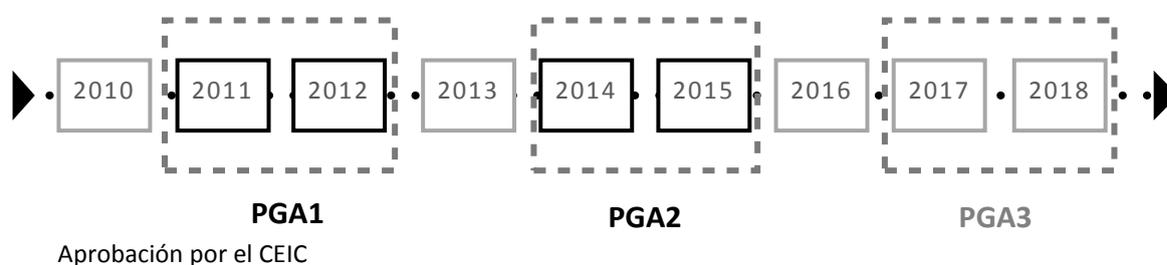


Figura 3.1: Cronograma del PGA desarrollado hasta este momento. Las fases PGA1 y PGA2 son las que corresponden a los datos recogidos en este trabajo.

El proceso de captación y reclutamiento de los participantes comenzó en septiembre del año 2010. Para ello, la Fundación CITA-Alzheimer dio a conocer el proyecto a la sociedad a través de medios de comunicación locales y por medio de la colaboración que mantiene con la Asociación de Familiares y Amigos de Personas con Alzheimer de Gipuzkoa (AFAGI).

Las personas interesadas en participar en el proyecto contactaron con la Fundación CITA-Alzheimer y fueron citados para realizar una visita informativa. En esta visita, los miembros del equipo investigador explicaron el proyecto de forma oral y se entregó por escrito la hoja de información aprobada por el CEIC (ANEXO II).

Para poder participar en el PGA, los criterios de inclusión consistían en tener entre 40 y 80 años y firmar el consentimiento informado correspondiente (ANEXO III).

Además, se solicitó a los participantes consentimiento para la extracción de LCR. 237 participantes firmaron el mencionado consentimiento en la fase 1 del PGA y 205 en la fase 2. Junto con la firma de este documento, para poder participar en esta parte del proyecto los voluntarios no debían cumplir ninguno de los criterios de exclusión que se exponen a continuación: presentar algún nivel de demencia de acuerdo a los criterios establecidos por el Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales (DSM-IV) o por el *Clinical Dementia Rating* (CDR) (Morris, 1993).

También fueron requisitos de exclusión una puntuación inferior a 26 en el test *Mini Mental State Examination* (Folstein *et al.*, 1975), tener alguna enfermedad neurológica, psiquiátrica o sistémica significativa que pueda justificar demencia o irritación, padecer alguna limitación sensorial como ceguera o sordera que impidiera la correcta realización de las pruebas cognitivas, así como presentar algún motivo que imposibilitase la realización de una resonancia magnética (claustrofobia, ser portador de alguna prótesis o marcapasos, o la negativa a realizar dicha prueba). En el caso de las mujeres, también se consideró como criterio de exclusión estar embarazada o en periodo de lactancia.

En este trabajo se incluyeron aquellos participantes que cumplían con los criterios de inclusión, habían participado tanto en la fase 1 como en la fase 2 del PGA y habían aceptado la extracción de una muestra de LCR en ambas fases. Así, tal y como se muestra en la Figura 3.2 las personas voluntarias que participaron en este estudio fueron 180.

Una vez realizada la selección de los voluntarios que iban a formar parte de la cohorte del PGA, dio comienzo el estudio con la primera visita (PGA1), que comenzó en mayo del 2011 y finalizó en diciembre del 2012. La segunda visita (PGA2), comenzó en mayo de 2014 y finalizó en mayo del 2015.

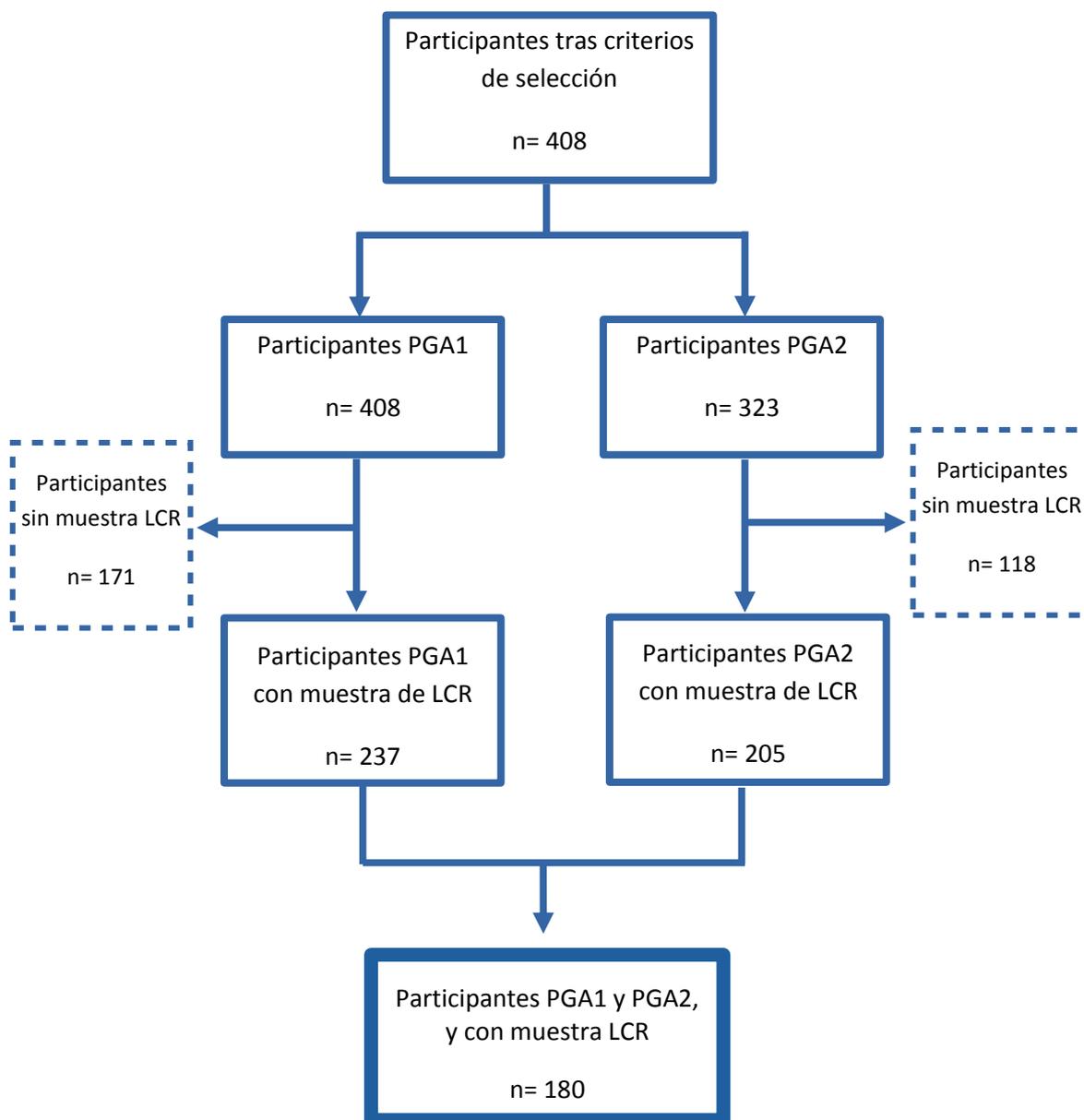


Figura 3.2: Diagrama de flujo de participantes en el estudio. PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, LCR: Líquido cefalorraquídeo.

Dentro del marco global del PGA algunas variables se recogieron mediante entrevistas y cuestionarios y otras mediante pruebas no invasivas. También se recogieron muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo. En la Figura 3.3 se muestra un esquema que refleja todos los grupos de variables recogidas en las fases del proyecto que se han desarrollado hasta este momento. Dado que el objetivo principal de este trabajo consiste en analizar la relación entre los FCRV y los biomarcadores de la EA, en esta memoria se presentan y analizan aquellas variables asociadas con el riesgo cardiovascular y los biomarcadores de Enfermedad de Alzheimer en LCR.

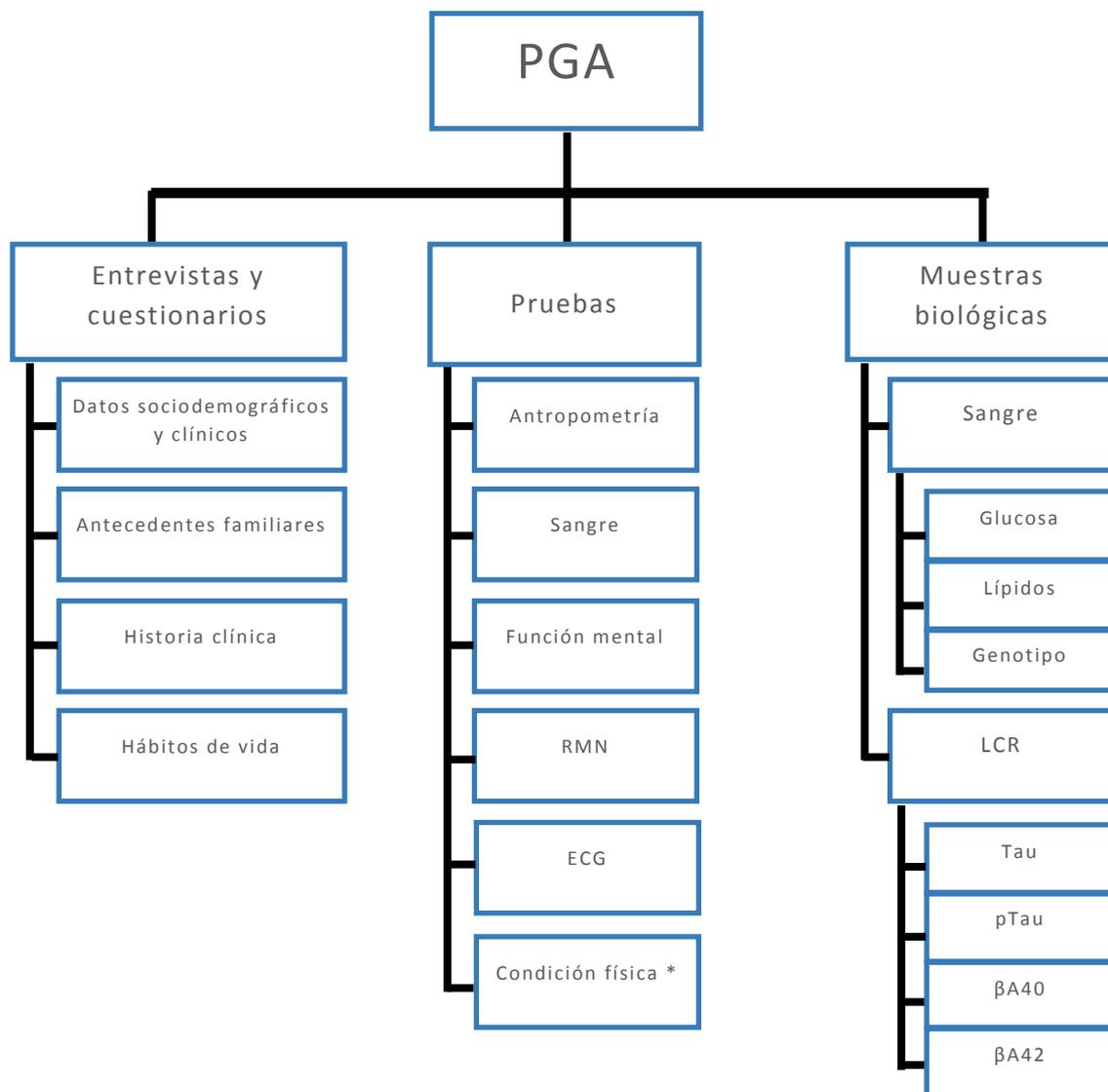


Figura 3.3: Esquema de todas las variables analizadas en el Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA). ECG: Electrocardiograma, RMN: Resonancia magnética nuclear. LCR: líquido cefalorraquídeo, β A40: β Amiloide 40, β A42: β Amiloide 42.

*Esta variable solo se recogió en el PGA2 y PGA3.

Para la recogida de estos datos, cada participante acudía en dos ocasiones a las consultas de la Fundación CITA-Alzheimer. La duración total de ambas visitas era de aproximadamente 9 horas, tiempo en el que se realizaban las correspondientes entrevistas y cuestionarios, pruebas y extracciones de sangre y líquido cefalorraquídeo.

En la Figura 3.4 se recogen las variables que se han analizado en este trabajo, correspondientes a las fases PGA1 y PGA2.

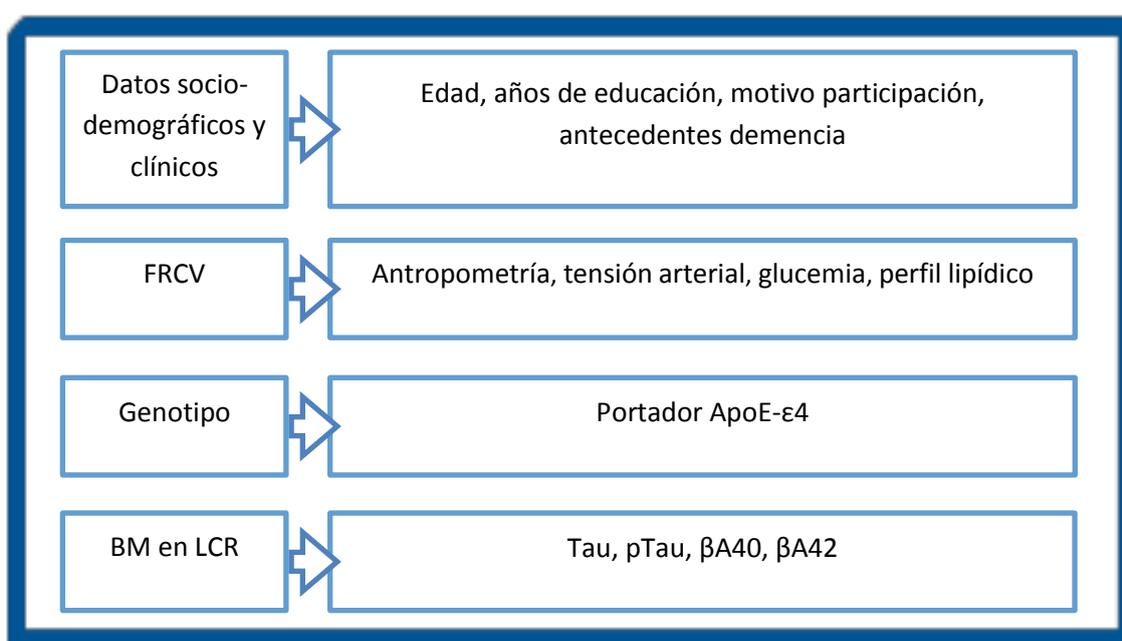


Figura 3.4: Datos de los participantes empleados para el estudio. FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, BM: biomarcadores, LCR: Líquido cefalorraquídeo, β A40: β Amiloide 40, β A42: β Amiloide 42.

3.3 Variables sociodemográficas y antecedentes clínicos

Se recogieron algunas variables sociodemográficas de los participantes mediante entrevistas dirigidas y cuestionarios, tales como la fecha de nacimiento, para disponer de su edad, el sexo y el nivel de estudios expresado en años. También se recogió si tenían antecedentes familiares de demencia o no, y en caso afirmativo si dichos antecedentes eran paternos, maternos o ambos. Por último, se recogió el motivo de su participación en el PGA que podía ser por: estar preocupado debido a tener problemas de memoria, tener antecedentes familiares de EA o si eran voluntarios sin ninguna de las razones anteriores.

3.4 Variables asociadas al riesgo cardiovascular

3.4.1 Parámetros antropométricos

Los parámetros antropométricos recogidos fueron la masa corporal, la talla y el porcentaje de grasa corporal. Para obtener estos valores, los participantes debían estar descalzos y en ropa interior.

La masa corporal (kg) se obtuvo con el bioimpedanciómetro tetrapolar *InBody* 230. La talla (cm) se obtuvo midiendo a la persona de espaldas al tallímetro SECA, *bodymeter* 206 cm, con la cabeza, espalda, glúteos y talones en contacto con el tallímetro y la cabeza respetando el plano Frankfort. Con estos valores se calculó el IMC mediante la fórmula: peso (kg)/altura (m)². El porcentaje de grasa corporal se calculó empleando el bioimpedanciómetro anteriormente indicado. Los participantes fueron advertidos para que acudieran habiendo estado las dos horas anteriores en ayuno y con la vejiga vacía. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por el mismo investigador, siguiendo los protocolos de la Sociedad Internacional de Cineantropometría (ISAK) (Stewart *et al.*, 2011).

3.4.2 Tensión arterial

Para obtener los valores de TA, tanto TAS como TAD, se realizaron mediciones en ambos brazos con la persona en posición supina, tras un descanso de tres minutos, con un esfigmomanómetro aneroide (*Riester minimus III*®). Se tomó la medida en los dos brazos dejando tres minutos de descanso entre ellas y con los datos obtenidos en ambos brazos se calculó la media. Los datos se recogieron en milímetros de mercurio (mm Hg). Para el cálculo de la PPP, se empleó la fórmula $PPP = TAD - TAS$.

3.4.3 Glucemia

La extracción de muestras sanguíneas se realizó tras aproximadamente 8h de ayuno, y siempre a primera hora de la mañana. El procedimiento habitual era recoger las muestras sanguíneas y posteriormente se continuaba con el resto de las pruebas. Para el cálculo de los valores en sangre de la glucosa basal (mg/dl) las muestras fueron analizadas en un laboratorio externo subcontratado para tal fin.

3.4.4 Parámetros lipídicos

El procedimiento para la obtención de estos valores fue el mismo que para los niveles de glucosa. En este caso se analizaron los valores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos. Todos los valores se expresaron en mg/dl.

3.4.5 Otros parámetros asociados al riesgo cardiovascular

Además de las variables anteriores sobre el riesgo cardiovascular, se recogieron también otros antecedentes médicos asociados a este riesgo. Para ello, se preguntó a los participantes si habían sido diagnosticados de alguna patología relacionada con los parámetros arriba mencionados. De esta forma fue posible clasificar a los participantes como con o sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares. También se recogió información sobre si seguían o no algún tipo de tratamiento dietético o farmacológico en relación con estas enfermedades.

3.5 Análisis de la presencia de ApoE-ε4

Debido a la asociación entre la presencia de la apolipoproteína ε con la EA, se realizó un genotipado a partir de una muestra de ADN en el Instituto Bionostia para conocer si eran portadores del alelo ApoE-ε4. Según los resultados obtenidos se clasificó a los voluntarios como portadores o no portadores de este alelo.

3.6 Biomarcadores Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

Para llevar a cabo esta prueba era necesario el consentimiento previo específico para la extracción del LCR (ANEXO II). Además, se valoraron aquellos factores que desaconsejan realizar una punción lumbar: hipertensión intracraneal mediante un fondo de ojo y RMN; trombopenia, calculada a partir de la muestra sanguínea; y la toma de fármacos antiagregantes o anticoagulantes.

Una vez descartadas las contraindicaciones se obtuvo la muestra de LCR por medio de una punción lumbar. En todos los casos esta se realizó entre las 8 y las 12 de la mañana en la consulta de neurología. La punción se realizó con los voluntarios tumbados en posición lateral, tras

desinfectar la piel con povidona yodada y posteriormente anestesiarse de forma local la zona con Mepivacaina 2%, salvo alergias.

La muestra de LCR extraída fue de 12 ml recogidos en un tubo de polipropileno y tras finalizar la punción, para evitar los efectos secundarios, tales como la cefalea post-punción, se dejó a los voluntarios en reposo, tumbados una hora con la supervisión de enfermería. Además, posteriormente se les recomendó llevar a cabo una vida tranquila las 24 horas siguientes así como realizar una buena hidratación.

De forma inmediata a la extracción del LCR se llevó a cabo el protocolo estandarizado correspondiente para el correcto procesamiento de la muestra: se voltearon tres veces los tubos, se centrifugaron a 4°C y 4000 rpm durante 10min y se almacenaron a -80°C en alícuotas de 0,5 ml. El análisis de las muestras se realizó en el laboratorio de Neurociencias del Hospital Sant Pau (Barcelona) mediante *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) comercial específico para cada biomarcador (INNOTEST®). Se determinaron los valores de cada biomarcador (β A1-42, proteínas de tau total y de p-tau) con su test correspondiente (INNOTEST® β -AMYLOID (1-42), INNOTEST® hTAU Ag e INNOTEST® PHOSPHO-TAU181P respectivamente).

3.7 Análisis estadístico de los resultados

Para la realización de los análisis estadísticos se empleó el programa SPSS IBM versión 23. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas, en el caso de las variables cuantitativas (edad, años de educación, FRCV y biomarcadores) se calculó la media y la desviación estándar, así como las frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas (sexo, motivos de participación, antecedentes familiares y genotipo). Se analizó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$). Cuando la distribución de las variables resultó no ser normal, se realizó una transformación logarítmica. Se analizó si existían diferencias entre los datos recogidos en el PGA1 y el PGA2 empleando la t-Student para muestras apareadas. Este análisis, así como todos los que se describen a continuación se realizaron para la totalidad de la muestra, así como para el grupo de hombres y el de mujeres.

La asociación entre las variables asociadas al riesgo cardiovascular en el PGA1 y los biomarcadores de la EA en LCR en el PGA2 se analizó mediante correlaciones bivariadas de Pearson. A continuación, se procedió a la realización de modelos de regresión lineal tomando como variables

dependientes los biomarcadores de EA en LCR del PGA2 y como variables independientes los FRCV del PGA1 que habían resultado presentar un coeficiente de correlación estadísticamente significativo en las correlaciones realizadas previamente. Todos los modelos fueron ajustados por sexo, edad y ser portador del alelo ApoE-ε4. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

4. Resultados

4. Resultados

El análisis de los resultados comenzó con un análisis descriptivo de los datos. Posteriormente se realizaron correlaciones para conocer la asociación entre los FRCV y la evolución de los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR. Por último, se construyeron modelos de regresión lineal con los FRCV que mostraron una correlación estadísticamente significativa con los biomarcadores de la EA en LCR para comprobar si mantenían esta asociación independientemente de la edad, el sexo, el genotipo de ApoE-ε4 y la medicación.

4.1 Análisis descriptivo de la evolución de las variables analizadas

Los primeros datos obtenidos de la muestra permitieron conocer las características sociodemográficas de los participantes en el proyecto. Se analizaron el sexo, la edad, los años de educación recibida, el motivo por el que habían decidido participar en el estudio, si tenían antecedentes familiares de demencia y si eran o no portadores del gen ApoE-ε4. También se recogieron datos relacionados con el riesgo cardiovascular y la concentración de biomarcadores de la EA en LCR en cada una de las dos fases del proyecto (PGA1 y PGA2), y se analizó la evolución de estos parámetros entre ambas fases. Dado que existen diferencias en los parámetros de riesgo cardiovascular en función del sexo (Mosca *et al.*, 2011; Wakabayashi, 2017), todos los datos fueron analizados para hombres y mujeres, así como para el total de la muestra.

4.1.1 Datos sociodemográficos y antecedentes clínicos

En este estudio participaron 180 personas, que tomaron parte tanto en el PGA1 como en el PGA2 y que accedieron a la extracción de muestra de LCR para poder ser analizada, de las cuales 87 eran hombres (48,3%) y 93 mujeres (51,7%). Los participantes tenían entre 40 y 80 años de edad cuando comenzó el estudio. En la Tabla 4.1.1 se muestra la edad de los participantes, así como los años de educación recibida.

Tabla 4.1.1: Datos sociodemográficos de los participantes del estudio representados en Media \pm Desviación estándar.

		Hombres	Mujeres	Total
n (%)		87 (48,3%)	93 (51,7%)	180 (100%)
Edad (años)	<i>PGA1</i>	58,4 \pm 6,7	57,8 \pm 7,0	58,0 \pm 6,9
	<i>PGA2</i>	61,2 \pm 6,8	60,6 \pm 7,0	60,8 \pm 6,9
Años de educación		13,9 \pm 3,8	13,6 \pm 3,7	13,6 \pm 3,8

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer.

Los participantes se agruparon en función de su motivación para tomar parte en el proyecto. Así, se tuvo en cuenta si tenían antecedentes familiares de demencia, si mostraban preocupación por su salud o no cumplían ninguno de estos supuestos (Figura 4.1.1). Aquellos que participaban debido a que tenían algún familiar con demencia representaban un 27,6% de los hombres participantes y un 25,8% de las mujeres. La preocupación por su propia salud fue el motivo que presentó el 13,8% de los hombres y el 5,4% de las mujeres. Por último, aquellos que tenían otro motivo para participar diferente de los ya citados suponía un 58,6% de hombres y un 68,8% de mujeres.

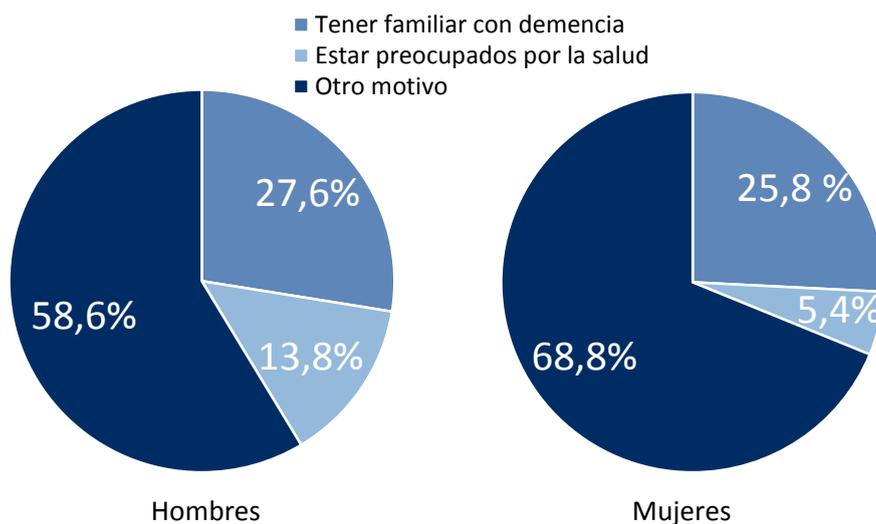


Figura 4.1.1: Distribución de los motivos referidos por los participantes para tomar parte en el estudio.

Se recabó información acerca de si los participantes tenían algún tipo de antecedente familiar de demencia, y en caso de tenerlos de que familiar procedían (Figura 4.1.2). Presentaban antecedentes por parte del padre y de la madre el 10,5% de los hombres y el 7,7% en las mujeres. Quienes solo tenían antecedentes paternos eran un 24,4% de los hombres y un 14,3% de las mujeres. En los antecedentes maternos, los porcentajes eran de un 33,7% en hombres y 49,5% en mujeres. Un 3,5% de los hombres refirió tener antecedentes por parte de algún familiar, así como el 1,1% de las mujeres, mientras que un 8,1% de los hombres no tenían antecedentes directos ni el 13,2% de las mujeres. Por tanto, aquellos con algún tipo de antecedente (directo o no), suponían un 80,2% en el caso de los hombres y un 85,7% en el caso de las mujeres. Por último, aquellos hombres participantes sin ningún tipo de antecedente representaban el 19,8%, y las mujeres participantes que no tenían antecedentes un 14,3%. Se realizó una prueba de Chi cuadrado de Pearson para conocer si existían diferencias entre sexos a la hora de distribuirse los antecedentes y no se encontraron dichas diferencias.

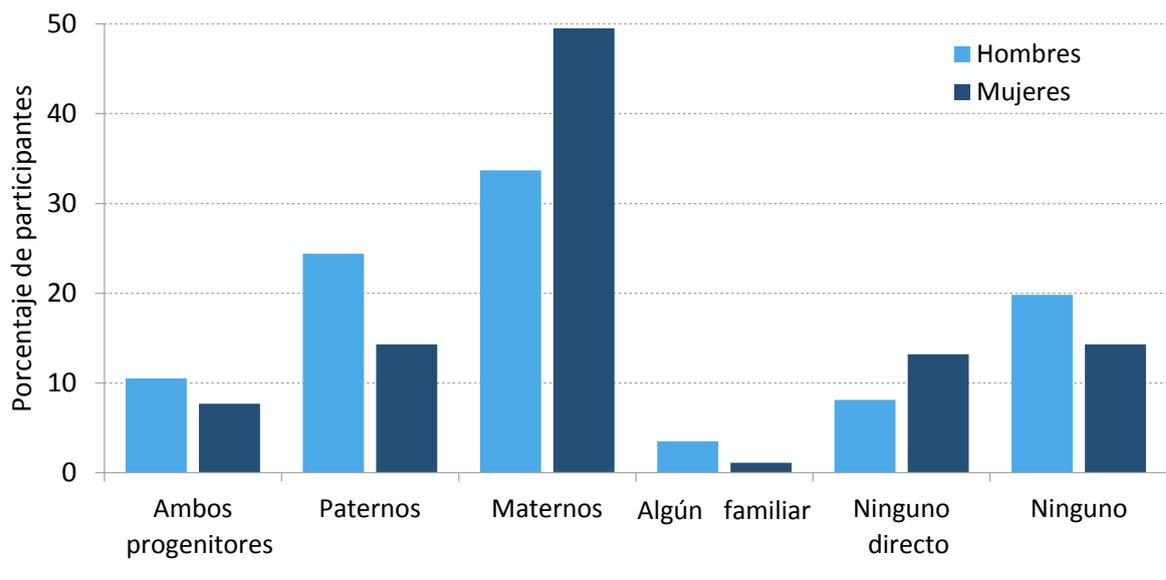


Figura 4.1.2: Antecedentes familiares de demencia referidos por los participantes en el PGA1.

4.1.2 Genotipado ApoE-ε4

Se analizó el genotipo en muestras de sangre de los participantes en el estudio a fin de conocer si estos portaban o no al menos un alelo ApoE-ε4 (Tabla 4.1.2). El resultado fue un 26,7% de hombres portadores y un 21,5% de mujeres portadoras, si bien tras realizar una prueba Chi cuadrado se obtuvo que no existían diferencias significativas entre sexos. Cuando se analizaron los datos con relación al total de la muestra se obtuvo que el 24% eran portadores del gen ApoE-ε4.

Tabla 4.1.2: Genotipado de los portadores de ApoE-ε4 en los participantes.

		Hombres	Mujeres	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Portador ApoE-ε 4	<i>Si</i>	23 (26,7)	20 (21,5)	43 (24,0)
	<i>No</i>	63 (73,3)	73 (78,5)	136 (76,0)

ApoE-ε4: Apolipoproteína ε4.

4.1.3 Toma de medicación relacionada con el riesgo cardiovascular

Se analizó la toma de medicación relacionada con el riesgo cardiovascular por parte de los participantes en el estudio en ambas fases del proyecto (PGA1 y PGA2). Esta farmacoterapia consistía en: antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes (Tabla 4.1.3).

Tabla 4.1.3: Distribución de frecuencias de los participantes con farmacoterapia asociada al riesgo cardiovascular.

<i>Farmacoterapia</i>		Hombres	Mujeres	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Antihipertensivos	<i>PGA1</i>	11 (12,8)	8 (8,8)	19 (10,7)
	<i>PGA2</i>	23 (26,7)	13 (14,1)	36 (20,2)
Antidiabéticos	<i>PGA1</i>	9 (10,5)	1 (1,1)	10 (5,60)
	<i>PGA2</i>	10 (11,6)	0 (0,0)	10 (5,60)
Hipolipemiantes	<i>PGA1</i>	20 (23,3)	9 (9,9)	29 (16,4)
	<i>PGA2</i>	28 (32,2)	19 (20,4)	47 (26,1)

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer.

De entre aquellos con medicación, una parte los mismos la tomaban tanto en el PGA1 como en el PGA2, siendo solo uno de los fármacos los que empleaban o varios de ellos (Figura 4.1.3)

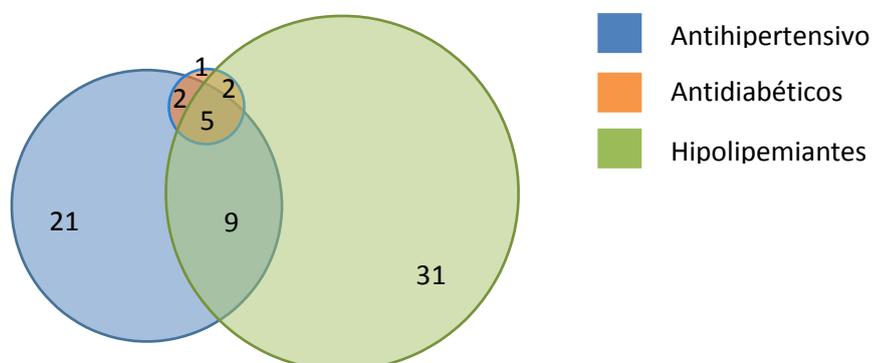


Figura 4.1.3: Representación del número de participantes de la muestra total que toman algún tipo de medicación, así como la combinación de las mismas.

4.1.4 Variables asociadas al riesgo cardiovascular

Se analizaron las variables asociadas al riesgo cardiovascular (antropometría, tensión arterial, glucemia y lípidos) en función del sexo y para el total de la muestra, tanto para el PGA1 como para el PGA2, y se analizó si la evolución de estos parámetros presentaba diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases del proyecto. Debido a que una parte de los participantes tomaba tratamiento farmacológico para diversas enfermedades cardiovasculares y esto podía condicionar la relación entre las distintas variables, las variables asociadas el FRCV se analizaron también de forma separada según si estaban tomando o no antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes, permitiéndonos así conocer si existían diferencias en la evolución de los parámetros estudiados entre aquellos participantes con tratamiento farmacológico o sin él.

4.1.4.1 Parámetros antropométricos

Se analizaron algunos parámetros antropométricos asociados al riesgo cardiovascular, y su evolución entre las dos fases del proyecto (Tabla 4.1.4). El IMC aumentó tanto en el caso de los hombres, de las mujeres ($p < 0,05$) como en el total de la muestra ($p < 0,01$). Atendiendo a los criterios de la OMS, los valores del IMC de los hombres participantes indicaron que en el PGA2 estos sufrían de sobrepeso ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$). También el porcentaje de grasa corporal, la cual se situó por encima de los valores recomendados, se incrementó ($p < 0,001$) a lo largo del proyecto para los tres grupos. Situándose los valores correspondientes al PGA1 en los márgenes

relacionados con sobrepeso (21%-24,9% hombres y 26%-31,9% en mujeres) y en el PGA2 en valores de obesidad ($\geq 25\%$ en hombres y $\geq 32\%$ en mujeres).

Tabla 4.1.4: Variables antropométricas en PGA1 y PGA2 en función del sexo y para el total de la muestra representado por su media \pm desviación estándar.

		Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	<i>PGA1</i>	26,9 \pm 3,7*	24,3 \pm 4,4*	25,6 \pm 4,2**
	<i>PGA2</i>	27,3 \pm 3,3	24,7 \pm 4,2	25,9 \pm 4,0
Grasa corporal (%)	<i>PGA1</i>	24,5 \pm 6,8***	31,1 \pm 8,0***	27,9 \pm 8,1***
	<i>PGA2</i>	26,2 \pm 6,3	32,6 \pm 7,6	29,5 \pm 7,7

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Al tener en cuenta si los participantes recibían o no algún tipo de tratamiento farmacológico asociado al riesgo cardiovascular (Tabla 4.1.5) se comprobó que el IMC aumentaba en aquellos hombres que no tomaban antihipertensivos ($p < 0,001$) y en la población total ($p < 0,01$). En el caso de las mujeres que tomaban antihipertensivos se produjo un aumento significativo del IMC ($p < 0,05$). En el caso de los participantes que no tomaban antidiabéticos, el IMC aumentó en hombres ($p < 0,01$), en mujeres ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,001$). En el caso de los hipolipemiantes en los hombres que no los tomaban y en las mujeres que sí lo hacían se producía un aumento ($p < 0,05$), igual que en el total que no tomaba hipolipemiantes, que aumentaba su IMC ($p < 0,01$).

En el caso de la grasa corporal se produjo un aumento significativo entre los hombres, mujeres y el total entre los participantes que no tenían tratamiento antihipertensivo ($p < 0,001$) y entre las mujeres que sí lo tenían ($p < 0,05$). También aumentó entre hombres, mujeres y el total sin tratamiento antidiabético y sin tratamiento hipolipemiante ($p < 0,001$), y en los hombres ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,01$) con tratamiento hipolipemiante.

Tabla 4.1.5: Variables antropométricas de los participantes en PGA1 y PGA2 en función del sexo y de si tomaban tratamiento antihipertensivo, antidiabético o hipolipemiente representado por su media \pm desviación estándar.

		Hombres		Mujeres		Total	
<i>Tratamiento antihipertensivo</i>		No	Si	No	Si	No	Si
IMC (kg/m²)	<i>PGA1</i>	26,2 \pm 2,9***	28,9 \pm 4,8	24,2 \pm 4,6	24,9 \pm 3,1*	25,1 \pm 4,0**	27,4 \pm 4,6
	<i>PGA2</i>	26,7 \pm 2,9	28,8 \pm 3,7	24,5 \pm 4,3	25,7 \pm 3,3	25,5 \pm 3,9	27,7 \pm 3,8
Grasa corporal (%)	<i>PGA1</i>	23,0 \pm 6,2***	28,8 \pm 6,8	30,8 \pm 8,3***	32,8 \pm 5,5*	27,3 \pm 8,4***	30,2 \pm 6,6
	<i>PGA2</i>	25,1 \pm 6,2	29,1 \pm 5,8	32,3 \pm 7,9	34,5 \pm 5,3	29,1 \pm 8,0	31,0 \pm 6,1
<i>Tratamiento antidiabético</i>		No	Si	No	Si	No	Si
IMC (kg/m²)	<i>PGA1</i>	26,6 \pm 3,4**	29,5 \pm 4,5	24,3 \pm 4,4*	- -	25,3 \pm 4,1***	- -
	<i>PGA2</i>	27,9 \pm 3,2	29,5 \pm 2,7	24,7 \pm 4,2	- -	25,7 \pm 4,0	- -
Grasa corporal (%)	<i>PGA1</i>	23,7 \pm 6,6***	30,9 \pm 5,5	31,1 \pm 8,0***	- -	27,7 \pm 8,2***	- -
	<i>PGA2</i>	25,5 \pm 6,3	31,5 \pm 4,0	32,6 \pm 7,6	- -	29,4 \pm 7,8	- -
<i>Tratamiento hipolipemiente</i>		No	Si	No	Si	No	Si
IMC (kg/m²)	<i>PGA1</i>	26,6 \pm 3,2*	27,5 \pm 4,5	24,5 \pm 4,7	23,9 \pm 3,1*	25,4 \pm 4,2**	26,0 \pm 4,3
	<i>PGA2</i>	27,1 \pm 2,8	27,7 \pm 4,1	24,8 \pm 4,4	24,5 \pm 3,2	25,8 \pm 4,0	26,4 \pm 4,0
Grasa corporal (%)	<i>PGA1</i>	24,6 \pm 6,1***	24,3 \pm 8,2*	31,1 \pm 8,3***	31,0 \pm 6,9	28,2 \pm 8,0***	27,0 \pm 8,3**
	<i>PGA2</i>	26,3 \pm 5,8	25,9 \pm 7,4	32,6 \pm 7,8	32,6 \pm 6,9	29,8 \pm 7,6	28,6 \pm 7,8

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.1.4.2 Parámetros de tensión arterial

Con respecto a los parámetros de tensión arterial, tanto en el grupo de los hombres como en el de las mujeres y en el total, los valores de TA estaban situados dentro de los recomendados: TAS <140 mmHg y TAD <90 mmHg. Al analizar los valores de tensión arterial entre PGA1 y PGA2 se encontraron disminuciones significativas ($p < 0,001$) en hombres, mujeres y el total, tanto en los valores de TAS y como en los de la PPP (Tabla 4.1.6). Los valores correspondientes a la TAD no variaron de forma significativa entre PGA1 y PGA2.

Tabla 4.1.6: Variables de tensión arterial en PGA1 y PGA2 en función del sexo y para el total de la muestra representado por su media \pm desviación estándar.

		Hombres	Mujeres	Total
TAS (mmHg)	<i>PGA1</i>	135,4 \pm 16,3***	126 \pm 16,3***	130,6 \pm 17,0***
	<i>PGA2</i>	129,9 \pm 13,7	120,3 \pm 13,8	125 \pm 13,7
TAD (mmHg)	<i>PGA1</i>	81,9 \pm 7,8	78 \pm 6,6	79,9 \pm 7,4
	<i>PGA2</i>	82,2 \pm 6,8	77,7 \pm 7,7	79,9 \pm 7,6
PPP (mmHg)	<i>PGA1</i>	53,7 \pm 12,4***	48 \pm 14,0***	50,8 \pm 13,5***
	<i>PGA2</i>	47,8 \pm 8,9	42,5 \pm 9,5	45,1 \pm 9,3

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. *** $p < 0,001$.

Debido al descenso de los valores de TA descritos entre PGA1 y PGA2, se decidió analizar la evolución de estos parámetros en función de si los participantes recibían algún tipo de medicación (Tabla 4.1.7).

Teniendo en cuenta los valores de tensión arterial en función de si toman o no tratamiento (Tabla 4.1.7) se obtuvo que en el caso de la TAS de los hombres que no tomaban tratamiento antihipertensivo, ésta disminuyó significativamente ($p < 0,01$), al igual que en las mujeres y el total ($p < 0,001$). También se produjo una disminución entre los hombres y mujeres que tomaban antihipertensivos ($p < 0,05$), así como en el total ($p < 0,01$). Cabría destacar que los valores de TAS de aquellos hombres y mujeres con tratamiento antihipertensivo, que eran más elevados en el PGA1 respecto al grupo sin tratamiento, no solo disminuyeron del PGA1 al PGA2, sino que pasaron de estar por encima de los valores recomendados (143,6 mmHg y 141 mmHg) a situarse dentro de ellos (134 mmHg y 128,3 mmHg). Si tenemos en cuenta el tratamiento antidiabético se produjo una disminución en hombres, mujeres y en el total que no tomaban antidiabéticos

($p < 0,001$). Por último, en el caso de los hipolipemiantes los hombres que los tomaban y los que no disminuyeron su TAS ($p < 0,05$), lo mismo las mujeres ($p < 0,01$) y el total que tomaban y que no ($p < 0,001$).

Los valores correspondientes a la PPP descendieron significativamente en hombres, mujeres y total sin tratamiento antihipertensivo ($p < 0,001$), y en el total que sí tomaba antihipertensivos ($p < 0,01$). En el análisis realizado separando los participantes en función de si tomaban o no tratamiento antidiabético, el valor de la PPP disminuyó significativamente en los tres grupos sin medicación ($p < 0,001$). Respecto los valores de aquellos que tomaban o no tratamiento hipolipemiante, se produjeron descensos significativos en todos los casos, hombres sin tratamiento ($p < 0,001$) y con tratamiento hipolipemiante ($p < 0,05$), mujeres sin y con tratamiento ($p < 0,01$) y en el total que no tomaba y que sí tomaba hipolipemiantes ($p < 0,001$).

Tabla 4.1.7: Variables de tensión arterial de los participantes en PGA1 y PGA2 en función del sexo y de si tomaban tratamiento antihipertensivo, antidiabético e hipolipemiante representado por su media \pm desviación estándar.

<i>Tratamiento antihipertensivo</i>		Hombres		Mujeres		Total	
		No	Si	No	Si	No	Si
TAS	<i>PGA1</i>	132,6 \pm 15,0**	143,6 \pm 17,4*	123,8 \pm 15,0***	141 \pm 18,2*	127,7 \pm 15,6***	142,7 \pm 17,5**
(mmHg)	<i>PGA2</i>	128,5 \pm 12,3	134 \pm 9,7	119 \pm 13,0	128,3 \pm 16,8	123,2 \pm 13,5	132,1 \pm 12,7
TAD	<i>PGA1</i>	80,1 \pm 5,9	86,7 \pm 10,2	77,5 \pm 6,5	82 \pm 5,8	78,7 \pm 6,4	85,1 \pm 9,1
(mmHg)	<i>PGA2</i>	81,5 \pm 6,8	83,8 \pm 6,7	77,2 \pm 7,1	80,6 \pm 10,7	79,1 \pm 7,3	82,7 \pm 8,3
PPP	<i>PGA1</i>	52,5 \pm 11,8***	56,9 \pm 13,7	46,4 \pm 12,0***	59 \pm 20,4	49,1 \pm 12,3***	57,6 \pm 16,0**
(mmHg)	<i>PGA2</i>	47 \pm 8,9	50,2 \pm 8,5	41,7 \pm 8,9	47,8 \pm 11,8	44 \pm 9,3	49,4 \pm 9,6
<i>Tratamiento antidiabético</i>		No	Si	No	Si	No	Si
TAS	<i>PGA1</i>	135,3 \pm 16,7***	137,9 \pm 13,7	126,1 \pm 16,5***	-	130,3 \pm 17,3***	-
(mmHg)	<i>PGA2</i>	129,5 \pm 11,9	134 \pm 10,8	119,9 \pm 13,5	-	124,3 \pm 13,6	-
TAD	<i>PGA1</i>	81,4 \pm 6,7	85,6 \pm 13,7	78,1 \pm 6,6	-	79,6 \pm 6,8	-
(mmHg)	<i>PGA2</i>	82,5 \pm 6,7	79,5 \pm 7,4	77,4 \pm 7,5	-	79,8 \pm 7,6	-
PPP	<i>PGA1</i>	53,8 \pm 12,9***	52,3 \pm 8,2	48 14,0***	-	50,7 \pm 13,8***	-
(mmHg)	<i>PGA2</i>	47 \pm 8,7	54,5 \pm 7,3	42,5 \pm 9,5	-	44,5 \pm 9,4	-

PGA:Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, TAS:Tensión arterial sistólica, TAD:Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Tabla 4.1.7: Variables de tensión arterial de los participantes en PGA1 y PGA2 en función del sexo y de si tomaban tratamiento antihipertensivo, antidiabético e hipolipemiante representado por su media \pm desviación estándar. (Continuación)

<i>Tratamiento hipolipemiante</i>		Hombres		Mujeres		Total	
		No	Si	No	Si	No	Si
TAS (mmHg)	<i>PGA1</i>	134,8 \pm 17,2*	136,6 \pm 14,4*	123,9 \pm 15,3**	133,9 \pm 18,1**	128,8 \pm 17,0***	135,5 \pm 15,9***
	<i>PGA2</i>	130,3 \pm 12,1	128,9 \pm 11,5	119,5 \pm 13,9	123,7 \pm 13,0	124,3 \pm 14,2	126,8 \pm 12,2
TAD (mmHg)	<i>PGA1</i>	80,8 \pm 6,8	84,3 \pm 9,2	77,7 \pm 6,6	79,4 \pm 6,4	79,1 \pm 6,8	82,3 \pm 8,5
	<i>PGA2</i>	82,4 \pm 7,2	81,9 \pm 6,1	77,8 \pm 8,1	77,2 \pm 6,2	79,9 \pm 8,0	80 \pm 6,5
PPP (mmHg)	<i>PGA1</i>	54,3 \pm 13,6***	52,3 \pm 9,6*	46,3 \pm 13,2**	54,5 \pm 15,3**	49,9 \pm 13,9***	53,2 \pm 12,1***
	<i>PGA2</i>	48,2 \pm 9,0	47 \pm 8,6	41,4 \pm 8,9	46,5 \pm 10,8	44,5 \pm 9,5	46,8 \pm 9,4

PGA:Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD:Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.1.4.3 Parámetros glucémicos

La concentración de glucosa en sangre no sufrió variaciones significativas a lo largo del estudio en ninguno de los grupos (Tabla 4.1.8). En todos los casos, la media de los valores de glucosa en sangre estaba situada dentro de los niveles establecidos como adecuados (<126 mg/dl).

Tabla 4.1.8: Variables de glucemia en PGA1 y PGA2 en función del sexo y para el total de la muestra representado por su media \pm desviación estándar.

		Hombres	Mujeres	Total
Glucosa (mg/dl)	<i>PGA1</i>	105,4 \pm 19,7	95,6 \pm 34,7	100,4 \pm 28,7
	<i>PGA2</i>	103,1 \pm 18,8	93,2 \pm 11,3	98,1 \pm 16,2

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer.

Respecto a las variaciones según si los participantes tomaban algún tipo de tratamiento (Tabla 4.1.9), si bien en casi todos los casos se produjo una disminución de los valores de glucosa en sangre, solo en el caso de los hombres y del total con tratamiento antihipertensivo ($p < 0,05$), así como los hombres con hipolipemiantes ($p < 0,05$) se produjo un descenso significativo de los valores.

Tabla 4.1.9: Variable glucémica de los participantes en PGA1 y PGA2 en función del sexo y de si tomaban tratamiento antihipertensivo, antidiabético o hipolipemiente representado por su media \pm desviación estándar.

		Hombres		Mujeres		Total	
<i>Tratamiento antihipertensivo</i>		No	Si	No	Si	No	Si
Glucemia (kg/m ²)	<i>PGA1</i>	102,1 \pm 15,6	113,6 \pm 25,9*	95,6 \pm 37,8	95,6 \pm 9,4	98,5 \pm 30,0	106,9 \pm 22,8*
	<i>PGA2</i>	102,9 \pm 19,6	103,6 \pm 17,9	93,4 \pm 12,1	92,3 \pm 6,1	97,7 \pm 16,4	99,4 \pm 15,5
<i>Tratamiento antidiabético</i>		No	Si	No	Si	No	Si
Glucemia (kg/m ²)	<i>PGA1</i>	100,9 \pm 15,5	135,2 \pm 18,8	95,6 \pm 34,7	- -	98,0 \pm 27,7	- -
	<i>PGA2</i>	99,6 \pm 11,9	126,8 \pm 34,8	93,2 \pm 11,3	- -	96,1 \pm 12,0	- -
<i>Tratamiento hipolipemiente</i>		No	Si	No	Si	No	Si
Glucemia (kg/m ²)	<i>PGA1</i>	103,0 \pm 19,1	109,9 \pm 20,3*	96,9 \pm 39,3	91,3 \pm 7,7	99,6 \pm 31,9	102,5 \pm 18,7
	<i>PGA2</i>	104,5 \pm 20,0	100,7 \pm 16,5	93,1 \pm 10,8	93,5 \pm 13,2	98,2 \pm 16,5	97,8 \pm 15,5

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer. *p<0,05.

4.1.4.4 Parámetros lipídicos

Para conocer el perfil lipídico de los participantes se recogieron los valores correspondientes al colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos en las muestras de suero (Tabla 4.1.10).

Los valores de colesterol total disminuyeron significativamente tanto en los hombres como en las mujeres ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,001$). A pesar de ello, los valores del PGA2 de todos los grupos siguieron elevados respecto a las recomendaciones (< 200 mg/dl). En el colesterol HDL no hubo cambios significativos entre PGA1 y PGA2, y sus valores se encontraban en dentro de los límites recomendados (> 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres). En el caso del colesterol LDL se produjo una disminución significativa en hombres y mujeres ($p < 0,01$), así como en el total ($p < 0,001$). En el caso de los hombres y en el total, los valores de LDL del PGA2 se situaron dentro de los rangos establecidos por las recomendaciones, no siendo así en el caso de las mujeres, que pese a la disminución los valores, estos eran superiores a los recomendados (< 130 mg/dl). Con respecto a los triglicéridos también se situaron sus valores por debajo de los límites recomendados (< 150 mg/dl) pero se comprobó que si bien en los hombres disminuía este parámetro, en el caso de las mujeres los valores aumentaron significativamente ($p < 0,05$) entre el PGA1 y el PGA2.

Tabla 4.1.10: Perfil lipídico de los participantes en PGA1 y PGA2 en función del sexo y para el total de la muestra representado por su media \pm desviación estándar.

<i>Parámetros lipídicos</i>		Hombres	Mujeres	Total
Colesterol total (mg/dl)	<i>PGA1</i>	215,9 \pm 34,6*	232,2 \pm 38,5*	224,1 \pm 37,4***
	<i>PGA2</i>	207,8 \pm 33,6	221,6 \pm 33,8	214,7 \pm 34,3
HDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	56,4 \pm 13,7	73,9 \pm 17,9	65,1 \pm 18,2
	<i>PGA2</i>	58,4 \pm 15,4	74,5 \pm 17,9	66,4 \pm 18,5
LDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	132,6 \pm 33,6**	143,5 \pm 36,3**	138,1 \pm 35,3***
	<i>PGA2</i>	125,4 \pm 30,7	131,1 \pm 28,3	128,2 \pm 30,0
Triglicéridos (mg/dl)	<i>PGA1</i>	123,8 \pm 78,1	81,1 \pm 34,5*	102,2 \pm 63,7
	<i>PGA2</i>	113,7 \pm 65,3	92,3 \pm 42,0	102,8 \pm 55,6

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. M \pm DE: Media \pm Desviación estándar. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Cuando se tuvieron en cuenta los tratamientos farmacológicos que tomaban los participantes a la hora de analizar las variaciones en los parámetros lipídicos, únicamente descendieron los valores de colesterol total de forma significativa en el grupo total sin tratamiento antihipertensivo ($p < 0,05$). Si bien no resultó significativo, en todos los casos se produjo un descenso de los valores de colesterol. Considerando el tratamiento antidiabético, en el colesterol total se produjo un descenso significativo en hombres con tratamiento y en mujeres sin tratamiento ($p < 0,05$), así como en el total ($p < 0,01$). Analizando el tratamiento hipolipemiante se obtuvo que el colesterol total descendió en todos, aunque solo de forma significativa en hombres y mujeres con tratamiento ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,01$).

El HDL, en el caso del tratamiento antihipertensivo, no varió de forma significativa, si bien aumentó en todos los casos salvo en las mujeres y el total con tratamiento. En el caso de los antidiabéticos se produjo un aumento significativo en los hombres sin tratamiento ($p < 0,05$), un descenso no significativo entre los hombres que no tomaban tratamiento y un aumento en el resto de los grupos. En el análisis con los hipolipemiantes se incrementó el HDL en todos los grupos aunque de forma no significativa.

Los valores de LDL descendieron en el tratamiento antihipertensivo, si bien solo de manera significativa en hombres y en mujeres que no tomaban tratamiento antihipertensivo ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,001$). Respecto a los casos con tratamiento antidiabéticos también descendieron todos los valores, pero solo de forma significativa entre los hombres ($p < 0,05$), mujeres ($p < 0,01$) y total ($p < 0,001$) que no tenían tratamiento. Por último, disminuyó significativamente en mujeres con tratamiento hipolipemiante ($p < 0,05$) y en el total sin tratamiento ($p < 0,05$) y con tratamiento ($p < 0,01$).

Y en el caso de los triglicéridos en los hombres descendieron los valores siendo significativo el descenso entre los que sí tenían tratamiento antihipertensivo ($p < 0,01$) y aunque no de forma significativa, en las mujeres aumentaron los valores medios de triglicéridos, y en el total aumentaron sin tratamiento y disminuyeron con él. En el caso de los antidiabéticos en los hombres se produjo un descenso, aunque no significativo, en las mujeres que no tomaban tratamiento sus valores aumentaron significativamente ($p < 0,05$), así como en el total pero no de forma significativa. En el tratamiento hipolipemiante los triglicéridos descendieron en todos los hombres, pero significativamente entre quienes tenían tratamiento ($p < 0,05$), situándose así en valores adecuados; aumentó en todas las mujeres, pero solo de forma significativa en las que tenían tratamiento ($p < 0,05$). En el total, de forma no significativa, aumentaron sin tratamiento y disminuyeron con él (Tabla 4.1.11).

Tabla 4.1.11: Variables lipídicas de los participantes en PGA1 y PGA2 en función del sexo y de si tomaban tratamiento antihipertensivo, antidiabético e hipolipemiante representado por su media \pm desviación estándar.

		Hombres		Mujeres		Total	
<i>Tratamiento antihipertensivo</i>		No	Si	No	Si	No	Si
Colesterol total (mg/dl)	<i>PGA1</i>	217,8 \pm 34,9	210,2 \pm 34,6	229,9 \pm 37,6	244,2 \pm 43,7	224,3 \pm 36,7*	222,9 \pm 41,1
	<i>PGA2</i>	210,4 \pm 32,6	199,5 \pm 35,4	222,0 \pm 33,0	221,5 \pm 39,5	216,7 \pm 33,2	207,7 \pm 37,9
HDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	59,5 \pm 13,6	49,9 \pm 11,4	74,4 \pm 17,5	74,3 \pm 18,9	67,5 \pm 17,4	58,9 \pm 18,7
	<i>PGA2</i>	61,8 \pm 15,4	51,3 \pm 12,3	76,1 \pm 18,2	68,9 \pm 14,2	69,6 \pm 18,4	57,8 \pm 15,5
LDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	133,8 \pm 31,6*	128,2 \pm 38,6	141,6 \pm 35,3*	152,5 \pm 41,0	138,0 \pm 33,7***	137,5 \pm 40,7
	<i>PGA2</i>	125,7 \pm 29,1	122,9 \pm 34,5	131,2 \pm 28,2	130,5 \pm 30,3	128,7 \pm 28,6	125,8 \pm 32,7
Triglicéridos (mg/dl)	<i>PGA1</i>	106,1 \pm 73,6	164,6 \pm 82,8**	78,9 \pm 36,1	87,1 \pm 19,8	91,2 \pm 55,9	135,8 \pm 76,3
	<i>PGA2</i>	105,3 \pm 67,9	128,9 \pm 34,5	87,3 \pm 38,9	110,0 \pm 47,8	95,5 \pm 54,5	121,9 \pm 51,4
<i>Tratamiento antidiabético</i>		No	Si	No	Si	No	Si
Colesterol total (mg/dl)	<i>PGA1</i>	218,5 \pm 34,5	196,2 \pm 31,8*	231,6 \pm 38,6*	--	225,5 \pm 37,2**	--
	<i>PGA2</i>	212,2 \pm 31,6	174,9 \pm 29,2	221,1 \pm 33,4	--	217,0 \pm 32,8	--
HDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	57,2 \pm 14,0*	52,9 \pm 10,9	73,9 \pm 17,3	--	66,7 \pm 17,9	--
	<i>PGA2</i>	60,1 \pm 15,6	49,6 \pm 9,2	74,4 \pm 17,3	--	67,7 \pm 18,0	--
LDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	135,5 \pm 32,4*	111,7 \pm 35,1	143,4 \pm 36,5**	--	139,8 \pm 34,8***	--
	<i>PGA2</i>	128,8 \pm 29,1	101,3 \pm 30,3	130,7 \pm 28,4	--	129,8 \pm 28,6	--
Triglicéridos (mg/dl)	<i>PGA1</i>	117,9 \pm 76,1	158,1 \pm 89,4	80,0 \pm 34,1*	--	97,5 \pm 60,2	--
	<i>PGA2</i>	111,0 \pm 667,4	120,2 \pm 42,3	91,4 \pm 41,3	--	100,4 \pm 55,6	--

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tabla 4.1.11: Perfil lipídico de los participantes en PGA1 y PGA2 en función del sexo y de si tomaban tratamiento hipolipemiante representado por su media \pm desviación estándar. (Continuación)

		Hombres		Mujeres		Total	
		No	Si	No	Si	No	Si
<i>Tratamiento hipolipemiante</i>							
Colesterol total (mg/dl)	<i>PGA1</i>	213,7 \pm 34,2	220,0 \pm 35,5*	226,5 \pm 37,2	252,9 \pm 37,0*	220,7 \pm 36,3	232,7 \pm 39,2**
	<i>PGA2</i>	208,1 \pm 31,1	207,1 \pm 38,5	221,0 \pm 32,0	223,8 \pm 40,7	215,2 \pm 32,1	213,5 \pm 39,7
HDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	54,6 \pm 13,9	59,5 \pm 13,0	74,9 \pm 18,7	70,6 \pm 15,1	65,7 \pm 19,4	63,8 \pm 14,7
	<i>PGA2</i>	56,7 \pm 15,4	61,4 \pm 15,3	75,5 \pm 17,9	71,0 \pm 18,0	67,0 \pm 19,2	65,1 \pm 16,9
LDL (mg/dl)	<i>PGA1</i>	133,5 \pm 32,5	130,8 \pm 36,0	137,2 \pm 33,5	164,1 \pm 38,3*	135,5 \pm 33,0*	144,3 \pm 40,1**
	<i>PGA2</i>	127,3 \pm 28,8	121,7 \pm 34,1	131,1 \pm 43,6	131,0 \pm 35,3	129,4 \pm 27,4	125,5 \pm 34,5
Triglicéridos (mg/dl)	<i>PGA1</i>	108,1 \pm 60,0	152,3 \pm 98,3*	78,3 \pm 37,0	91,4 \pm 21,6*	91,6 \pm 50,6	128,7 \pm 83,2
	<i>PGA2</i>	107,8 \pm 58,7	124,3 \pm 75,8	88,2 \pm 43,6	106,9 \pm 32,5	96,9 \pm 51,6	117,6 \pm 62,8

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. *p<0,05; **p<0,01.

4.1.5 Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

Se analizó la variación de los biomarcadores de la EA en LCR del PGA1 al PGA2 (Tabla 4.1.12). En todos los casos, la concentración de Tau, pTau, β A40 y β A42 aumentaba con el tiempo ($p < 0,001$) tanto en el caso de los hombres, como de las mujeres y el total de la muestra.

En el caso del ratio β A42/ β A40 el aumento fue significativo ($p < 0,05$) para las mujeres y el total de la muestra. Los ratios β A42/Tau y β A42/pTau aumentaron de forma significativa ($p < 0,001$) tanto en los hombres como en las mujeres y en el total de la muestra.

Se analizó la evolución de los biomarcadores entre PGA1 y PGA2 en función de si estos eran portadores o no del ApoE- ϵ 4 (Tabla 4.1.13).

En los no portadores se produjo un incremento de todos los biomarcadores ($p < 0,001$) en hombres, mujeres y en el total de la muestra. En el caso del ratio β A42/ β A40 se produjo un aumento en mujeres ($p < 0,01$) y en el total ($p < 0,05$). Los ratios β A42/Tau y β A42/pTau también aumentaron ($p < 0,001$) en hombres, mujeres y en el total.

En el grupo de participantes portadores, Tau aumentó en mujeres ($p < 0,01$) y en el total ($p < 0,05$). Por su parte, pTau se incrementó también en mujeres ($p < 0,001$) y en total ($p < 0,01$). El β A40 aumentó ($p < 0,001$) en hombres, mujeres y en el total de la muestra, y el β A42 en hombres ($p < 0,01$), en mujeres y en el total ($p < 0,001$). Respecto a los ratios β A42/Tau aumentó en hombres y mujeres portadores ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,01$); y β A42/pTau se incrementó en hombres y mujeres ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,001$).

Tabla 4.1.12: Concentración de los biomarcadores Tau, pTau, β A40 y β A42 en líquido cefalorraquídeo en PGA1 y PGA2 en función de sexo y para el total de la muestra representado por su media \pm desviación estándar. Se muestran también los ratios entre β A42/ β A40, β 42/Tau y β A42/pTau.

<i>Concentración biomarcadores</i>		Hombres	Mujeres	Total
Tau	<i>PGA1</i>	297,3 \pm 114,2***	281,3 \pm 119,5***	289,1 \pm 116,9***
	<i>PGA2</i>	315,8 \pm 129,0	302,2 \pm 137,4	308,7 \pm 133,2
pTau	<i>PGA1</i>	40,5 \pm 13,4***	39,9 \pm 14,3***	40,2 \pm 13,9***
	<i>PGA2</i>	42,6 \pm 15,5	42 \pm 16,4	42,3 \pm 15,9
βA40	<i>PGA1</i>	5240 \pm 1366***	5182 \pm 1286***	5210 \pm 1308***
	<i>PGA2</i>	5844 \pm 1414	5914 \pm 1327	5210 \pm 1367
βA42	<i>PGA1</i>	477,5 \pm 155,3***	467,3 \pm 154,3***	472,2 \pm 154,4***
	<i>PGA2</i>	538,7 \pm 181,7	545,6 \pm 33,6	542,3 \pm 177,3
<i>Ratio entre biomarcadores</i>				
βA42/βA40	<i>PGA1</i>	0,091 \pm 0,016	0,09 \pm 0,018*	0,09 \pm 0,017*
	<i>PGA2</i>	0,092 \pm 0,019	0,092 \pm 0,019	0,092 \pm 0,19
βA42/Tau	<i>PGA1</i>	1,74 \pm 0,56***	1,84 \pm 0,63***	1,79 \pm 0,59***
	<i>PGA2</i>	1,89 \pm 0,68	2,04 \pm 0,73	1,97 \pm 0,71
βA42/pTau	<i>PGA1</i>	12,4 \pm 3,4***	12,4 \pm 3,6***	12,4 \pm 3,4***
	<i>PGA2</i>	13,5 \pm 4,2	14 \pm 4,3	13,8 \pm 4,3

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, β A40: β Amiloide 40, β A42: β Amiloide 42.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Tabla 4.1.13: Concentración de los biomarcadores Tau, pTau, β A40 y β A42 en líquido cefalorraquídeo y ratios entre β A42/ β A40, β 42/Tau y β A42/pTau en PGA1 y PGA2 en función del genotipo ApoE- ϵ 4 y de sexo representado por su media \pm desviación estándar.

		Hombres		Mujeres		Total	
		No	Si	No	Si	No	Si
<i>Concentración biomarcadores</i>							
Tau (pg/dl)	PGA1	280,3 \pm 109,7***	333,6 \pm 110,3	283,1 \pm 120,2***	275,0 \pm 120,0**	281,8 \pm 115,0***	306,3 \pm 117,3*
	PGA2	300,8 \pm 123,3	345,9 \pm 133,4	301,9 \pm 137,6	302,9 \pm 140,2	301,4 \pm 130,7	325,9 \pm 136,7
pTau (pg/dl)	PGA1	38,7 \pm 13,1***	44,5 \pm 13,3	40,1 \pm 14,4***	39,0 \pm 14,6***	39,5 \pm 13,7***	41,9 \pm 14,0**
	PGA2	41,0 \pm 15,2	45,9 \pm 15,5	42,0 \pm 16,4	42,2 \pm 16,7	41,5 \pm 15,8	44,2 \pm 16,0
βA40 (pg/dl)	PGA1	5109 \pm 1403***	5533 \pm 1200***	5256 \pm 1234***	4915 \pm 1342***	5187 \pm 1313***	5239,1 \pm 1292***
	PGA2	5779 \pm 1488	5991 \pm 1219	5964 \pm 1282	5735 \pm 1500	5878 \pm 1380	5869,1 \pm 1349
βA42 (pg/dl)	PGA1	483,9 \pm 150,5***	463,8 \pm 172,9**	484,0 \pm 149,0***	407,0 \pm 161,7***	484,0 \pm 149,1***	436,8 \pm 168,1***
	PGA2	553,2 \pm 172,5	505,5 \pm 205,8	564,9 \pm 165,5	476,2 \pm 190,1	559,4 \pm 168,0	491,5 \pm 196,6
<i>Ratio entre biomarcadores</i>							
βA42/βA40	PGA1	0,094 \pm 0,013	0,083 \pm 0,020	0,092 \pm 0,016**	0,083 \pm 0,021	0,093 \pm 0,015*	0,083 \pm 0,020
	PGA2	0,096 \pm 0,016	0,083 \pm 0,022	0,095 \pm 0,017	0,083 \pm 0,022	0,095 \pm 0,017	0,083 \pm 0,022
βA42/Tau	PGA1	1,85 \pm 0,51***	1,48 \pm 0,57*	1,88 \pm 0,60***	1,69 \pm 0,71*	1,87 \pm 0,56***	1,58 \pm 0,64**
	PGA2	2,01 \pm 0,64	1,62 \pm 0,67	2,09 \pm 0,67	1,85 \pm 0,88	2,05 \pm 0,66	1,73 \pm 0,78
βA42/pTau	PGA1	13,0 \pm 3,0***	10,8 \pm 3,7*	12,8 \pm 3,3***	11,3 \pm 4,1*	12,9 \pm 3,2***	11,0 \pm 3,8***
	PGA2	14,3 \pm 3,9	11,6 \pm 4,3	14,4 \pm 4,0	12,5 \pm 5,1	14,4 \pm 3,9	12,0 \pm 4,7

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, β A40: β Amiloide 40, β A42: β Amiloide 42. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

4.2 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Se realizaron correlaciones entre los biomarcadores del PGA2 y los FRCV del PGA1 para conocer si el estado cardiovascular de los participantes en el PGA1 tenía relación con la evolución de los valores de los biomarcadores. La relación se analizó según sexo y para el total de la muestra.

4.2.1 Correlación entre la proteína Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Cuando se realizaron las correlaciones entre la concentración de proteína Tau en LCR en PGA2 y los FRCV en PGA1 la única asociación que se encontró fue positiva en el caso de las mujeres y el LDL ($p < 0,05$) (Tabla 4.2.1).

Tabla 4.2.1: Asociación entre la proteína Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1 según sexo y para el total de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	-0,071	0,012	-0,001
Grasa corporal (%)	0,114	0,210	0,025
Glucosa (mg/dl)	0,148	-0,013	0,052
TAS (mmHg)	0,074	0,117	0,112
TAD (mmHg)	0,013	0,113	0,079
PPP (mmHg)	0,105	0,094	0,110
Colesterol total (mg/dl)	-0,115	0,179	0,036
HDL (mg/dl)	-0,029	-0,097	-0,094
LDL (mg/dl)	-0,080	0,227 *	0,078
Triglicéridos (mg/dl)	-0,063	0,144	0,030

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. * $p < 0,05$.

4.2.2 Correlación entre la proteína pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Al realizar las correlaciones entre la concentración de proteína pTau en LCR del PGA2 y los FRCV en PGA1 la única asociación obtenida fue positiva en el caso de las mujeres y el LDL ($p < 0,05$) (Tabla 4.2.2).

Tabla 4.2.2: Asociación entre la proteína pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1 según sexo y para el total de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	-0,073	0,038	0,004
Grasa corporal (%)	0,146	0,024	0,050
Glucosa (mg/dl)	0,141	0,026	0,070
TAS (mmHg)	0,050	0,132	0,102
TAD (mmHg)	0,009	0,148	0,087
PPP (mmHg)	0,071	0,096	0,092
Colesterol total (mg/dl)	-0,080	0,186	0,060
HDL (mg/dl)	0,003	-0,112	-0,077
LDL (mg/dl)	-0,054	0,241 *	0,100
Triglicéridos (mg/dl)	-0,069	0,152	0,018

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. * $p < 0,05$.

4.2.3 Correlación entre el péptido β A40 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

En el caso del péptido β A40 del LCR correspondiente al PGA2 y los FRCV del PGA1, se encontró que únicamente existía una asociación positiva en las mujeres con el LDL ($p < 0,05$) (Tabla 4.2.3).

Tabla 4.2.3: Asociación entre el péptido β A40 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1 según sexo y para el total de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	-0,084	-0,020	-0,052
Grasa corporal (%)	0,083	-0,039	0,023
Glucosa (mg/dl)	0,140	-0,013	0,038
TAS (mmHg)	0,029	-0,087	-0,036
TAD (mmHg)	-0,151	-0,041	-0,103
PPP (mmHg)	0,133	-0,078	0,017
Colesterol total (mg/dl)	-0,055	0,160	0,060
HDL (mg/dl)	0,084	-0,086	0,000
LDL (mg/dl)	-0,036	0,224 *	0,093
Triglicéridos (mg/dl)	-0,129	0,016	-0,084

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. * $p < 0,05$.

4.2.4 Correlación entre el péptido β A42 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Al realizar la correlación entre el péptido β A42 en LCR en el PGA2 y los FRCV correspondientes al PGA1 se comprobó la existencia de una asociación negativa entre el péptido β A42 del PGA2 y la TAS correspondiente al PGA1 en las mujeres y en el total de la muestra ($p < 0,05$). También existía dicha asociación negativa con la TAD en los hombres ($p < 0,05$) y en el total ($p < 0,01$), y en la PPP en las mujeres ($p < 0,05$). Por otro lado, se mostró una asociación positiva en el caso de los hombres con el HDL ($p < 0,05$) (Tabla 4.2.4).

Tabla 4.2.4: Asociación entre el péptido β A42 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1 según sexo y para el total de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	-0,136	0,010	-0,059
Grasa corporal (%)	-0,052	-0,039	-0,032
Glucosa (mg/dl)	0,109	-0,004	0,032
TAS (mmHg)	-0,075	-0,254 *	-0,168 *
TAD (mmHg)	-0,254 *	-0,143	-0,201 **
PPP (mmHg)	0,044	-0,250 *	-0,114
Colesterol total (mg/dl)	-0,060	-0,015	-0,032
HDL (mg/dl)	0,228 *	-0,092	0,048
LDL (mg/dl)	-0,085	0,053	-0,015
Triglicéridos (mg/dl)	-0,155	-0,102	-0,130

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

4.2.5 Correlación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Al realizar la correlación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ correspondiente a los valores recogidos en LCR en el PGA2 y los valores de los FRCV del PGA1, se obtuvo asociación negativa ($p<0,01$) entre la TAS correspondiente al PGA2 de las mujeres y del total con el ratio $\beta A42/\beta A40$, también la TAD del PGA2 se asociaba negativamente en el total de la muestra ($p<0,05$), así como con la PPP en el caso de las mujeres y del total de la muestra ($p<0,01$). También se comprobó que el colesterol total se asociaba negativamente con el ratio $\beta A42/\beta A40$ en las mujeres ($p<0,05$), el HDL se asociaba positivamente con el ratio en los hombres ($p<0,05$) y que el LDL del PGA1 se asociaba en el caso del total de la muestra de forma negativa con el $\beta A42/\beta A40$ ($p<0,05$) (Tabla 4.2.5).

Tabla 4.2.5: Asociación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1 según sexo y para el total de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	-0,056	0,052	0,003
Grasa corporal (%)	-0,126	-0,004	-0,049
Glucosa (mg/dl)	0,058	0,026	0,035
TAS (mmHg)	-0,146	-0,287 **	-0,216 **
TAD (mmHg)	-0,176	-0,146	-0,157 *
PPP (mmHg)	-0,114	-0,311 **	-0,221 **
Colesterol total (mg/dl)	-0,059	-0,206 *	-0,138
HDL (mg/dl)	0,245 *	-0,048	0,062
LDL (mg/dl)	-0,130	-0,172	-0,152 *
Triglicéridos (mg/dl)	-0,060	-0,172	-0,085

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. * $p<0,05$, ** $p<0,01$.

4.2.6 Correlación entre el ratio β A42/Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Tras llevar a cabo la correlación entre el ratio β A42/Tau de los valores recogidos en LCR en el PGA2 y los valores de los FRCV obtenidos en el PGA1 (Tabla 4.2.6), se encontró la existencia de una asociación negativa ($p < 0,01$) entre la TAS de las mujeres y el ratio, así como entre la TAS y el ratio β A42/Tau del total de la muestra ($p < 0,01$). También existía una relación negativa entre la TAD del total de la muestra y el β A42/Tau ($p < 0,05$). Además de esto se encontró una asociación negativa ($p < 0,01$) en las mujeres y en el total de la muestra entre la PPP recogida en el PGA1 y el ratio β A42/Tau realizado en el PGA2.

Tabla 4.2.6: Asociación entre el ratio β A42/Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1 según sexo y para el total de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	-0,016	0,031	-0,010
Grasa corporal (%)	-0,139	-0,012	-0,030
Glucosa (mg/dl)	-0,033	0,030	-0,004
TAS (mmHg)	-0,159	-0,272 **	-0,230 **
TAD (mmHg)	-0,198	-0,149	-0,184 *
PPP (mmHg)	-0,117	-0,275 **	-0,215 **
Colesterol total (mg/dl)	0,035	-0,199	-0,082
HDL (mg/dl)	0,198	0,011	0,106
LDL (mg/dl)	-0,020	-0,193	-0,107
Triglicéridos (mg/dl)	-0,050	-0,193	-0,108

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

4.2.7 Correlación entre el ratio β A42/pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Una vez realizadas las correlaciones entre el ratio β A42/pTau realizado con los valores correspondientes al PGA2 y los FRCV del PGA1 (Tabla 4.2.7) se manifestó una asociación negativa entre la TAS del PGA1 y el ratio β A42/pTau en las mujeres y en el total de la muestra ($p < 0,01$), también una asociación negativa en el caso de la TAD en los hombres ($p < 0,05$) y el total de la muestra ($p < 0,01$) y entre la PPP del PGA1 y las mujeres y el total de la muestra ($p < 0,01$).

Tabla 4.2.7: Asociación entre el ratio β A42/pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1 según sexo y para el total de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
IMC (kg/m ²)	-0,027	0,014	-0,016
Grasa corporal (%)	-0,166	-0,013	-0,052
Glucosa (mg/dl)	-0,009	-0,002	-0,012
TAS (mmHg)	-0,148	-0,299 **	-0,234 **
TAD (mmHg)	-0,218 *	-0,180	-0,202 **
PPP (mmHg)	-0,086	-0,296 **	-0,210 **
Colesterol total (mg/dl)	-0,007	-0,200	-0,106
HDL (mg/dl)	0,192	0,009	0,090
LDL (mg/dl)	-0,056	-0,192	-0,126
Triglicéridos (mg/dl)	-0,061	-0,200	-0,107

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica. PPP: Presión parcial de pulso. HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

4.3 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

4.3.1 Asociación entre la proteína Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Dado que la correlación entre Tau en el PGA2 y LDL en PGA1 resultó significativa en las mujeres, se llevó a cabo una regresión lineal con el fin de analizar si esta asociación entre la proteína Tau en LCR y la concentración de LDL en el suero era independiente del resto de los parámetros que se habían introducido en el modelo (Tabla 4.3.1). Se empleó como variable dependiente Tau (PGA2), como variable independiente LDL (PGA1) y los modelos se ajustaron por la edad, ser portador de ApoE-ε4, y tomar o no tratamiento hipolipemiente. Se encontró que la concentración de LDL no se relacionaba de manera significativa con la proteína Tau ($p=0,051$), siendo la edad el único parámetro que se asociaba de manera positiva e independiente con la concentración de la proteína Tau en LCR recogido en la fase 1 del proyecto (PGA1).

Tabla 4.3.1: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente Tau y la variable independiente LDL en las mujeres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,759	0,160		10,971	<0,001
Edad	0,010	0,003	0,364	3,674	<0,001
ApoE-ε4	-0,023	0,044	-0,051	-0,512	0,610
Hipolipemiantes	-0,054	0,030	-0,176	-1,783	0,078
LDL	0,001	0,001	0,195	1,983	0,051

EE: Error Estándar, ApoE-ε4: Apolipoproteína ε4, LDL: Colesterol de baja densidad.

4.3.2 Asociación entre la proteína pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Debido a que la correlación entre pTau en el PGA2 y LDL en PGA1 resultó significativa se llevó a cabo una regresión lineal (Tabla 4.3.2), empleando como variable dependiente pTau correspondiente al PGA2, como variable independiente LDL del PGA1 y ajustando los modelos por la edad, ser portador de ApoE- ϵ 4, y tomar o no tratamiento hipolipemiente con el fin de analizar si esta asociación entre la proteína pTau en LCR y la concentración de LDL en el suero era independiente del resto de los parámetros que se habían introducido en el modelo. Se encontró que la concentración de LDL se relacionaba de manera significativa con la proteína pTau ($p < 0,05$) así como con la edad ($p < 0,01$), asociados ambos de manera positiva e independiente con la concentración de la proteína pTau en LCR obtenida en el PGA1.

Tabla 4.3.2: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente pTau y la variable independiente LDL en las mujeres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,1011	0,135		7,492	<0,001
Edad	0,008	0,002	0,363	3,649	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,051	0,037	-0,041	-0,411	0,682
Hipolipemiantes	-0,036	0,026	-0,139	-1,412	0,162
LDL	0,001	0,000	0,206	2,091	0,040

EE: Error Estándar, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, LDL: Colesterol de baja densidad.

4.3.3 Asociación entre el péptido β A40 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Al comprobar la correlación positiva entre el péptido β A40 en el LCR del PGA2 y el LDL del PGA1 se llevó a cabo una regresión lineal (Tabla 4.3.3) empleando como variable dependiente el péptido β A40 del PGA2, como variable independiente el LDL del PGA1 y la edad, el hecho de ser portador de ApoE- ϵ 4, y el tomar o no tratamiento hipolipemiente para ajustar el modelo. Se encontró una relación positiva significativa ($p < 0,05$) entre el péptido β A40 y el LDL de forma independiente a la edad, el hecho de ser portador de ApoE- ϵ 4, y el tomar o no tratamiento hipolipemiente.

Tabla 4.3.3: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente β A40 y la variable independiente LDL en las mujeres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	3170,497	1230,653		2,576	0,012
Edad	29,507	20,061	0,155	1,471	0,145
ApoE-ϵ4	-335,804	336,731	-0,105	-0,997	0,321
Hipolipemiantes	-282,235	232,071	-0,128	-1,216	0,227
LDL	8,278	3,971	0,219	2,084	0,040

EE: Error Estándar, ApoE- ϵ 4: apolipoproteína ϵ 4, LDL: Colesterol de baja densidad.

4.3.4 Asociación entre el péptido β A42 del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Como la correlación entre la TAS del PGA1 y el péptido β A42 en el PGA2 había sido negativa en el caso de las mujeres y del total, al igual que la TAD del PGA1 que se relacionaba negativamente con el péptido β A42 del PGA2 en hombres y en el total, la PPP en las mujeres, y el HDL del PGA1 que se relacionaba positivamente en los hombres, se procedió a la realización de las correspondientes regresiones lineales (Tabla 4.3.4-4.3.6) empleando como variable dependiente el péptido β A42 del PGA2 y como variable independiente la correspondiente a los FRCV (TAS, TAD, PPP y HDL), ajustando los modelos por la edad, el hecho ser portador de ApoE- ϵ 4, y el tomar o no tratamiento antihipertensivo en el caso de la TAS, TAD y PPP o hipolipemiente en el HDL.

Se encontraron relaciones significativas ($p < 0,05$) entre el péptido β A42 y el ApoE- ϵ 4 en el caso de la población total al analizar la relación del amiloide con TAS y TAD. Además de esto independientemente de las variables de control: edad, ser portador de ApoE- ϵ 4, y tomar o no tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente como variables control se encontró una asociación negativa entre la TAD y el péptido β A42 del PGA2 ($p < 0,05$) y que el HDL se relacionaba con el péptido β A42 en el PGA2 de forma independiente al resto de variables ($p < 0,05$).

Tabla 4.3.4: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente β A42 y las variables independientes TAD y HDL en los hombres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	896,767	274,626		3,265	0,002
Edad	1,947	2,861	0,073	0,681	0,498
ApoE-ϵ4	-40,921	43,774	-0,1	-0,935	0,353
Antihipertensivo	-36,298	63,084	-0,068	-0,575	0,567
TAD	-5,531	2,699	-0,241	-2,05	0,044
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	272,13	195,256		1,394	0,167
Edad	1,775	2,884	0,067	0,615	0,54
ApoE-ϵ4	-24,093	45,456	-0,059	-0,53	0,598
Hipolipemiantes	1,959	23,468	0,009	0,083	0,934
HDL	2,979	1,427	0,23	2,087	0,04

EE: Error Estándar, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, TAD: Tensión arterial diastólica, HDL: Colesterol de alta densidad.

Tabla 4.3.5: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente $\beta A42$ y las variables independientes TAS y PPP en las mujeres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	920,264	180,192		5,107	<0,001
Edad	-1,47	2,766	-0,06	-0,531	0,597
ApoE-$\epsilon 4$	-82,861	43,005	-0,2	-1,927	0,057
Antihipertensivo	-17,683	70,111	-0,029	-0,252	0,801
TAS	-2,116	1,222	-0,211	-1,731	0,087
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	789,599	152,454		5,179	<0,001
Edad	-1,819	2,724	-0,074	-0,668	0,506
ApoE-$\epsilon 4$	-83,022	43,093	-0,2	-1,927	0,057
Antihipertensivo	-14,333	71,862	-0,024	-0,199	0,842
PPP	-2,435	1,493	-0,2	-1,631	0,107

EE: Error Estándar, ApoE- $\epsilon 4$: apolipoproteína $\epsilon 4$, TAS: Tensión arterial sistólica, PPP: Presión parcial del pulso.

Tabla 4.3.6: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente $\beta A42$ y las variables independientes TAS y TAD en la población total.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	748,843	142,981		5,237	<0,001
Edad	0,056	2,014	0,002	0,028	0,978
ApoE-$\epsilon 4$	-62,877	30,901	-0,153	-2,035	0,043
Sexo	-11,657	27,148	-0,033	-0,429	0,668
Antihipertensivo	-52,574	46,647	-0,093	-1,127	0,261
TAS	-1,379	0,901	-0,136	-1,531	0,128
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	917,531	177,633		5,165	<0,001
Edad	-0,321	1,934	-0,013	-0,166	0,868
ApoE-$\epsilon 4$	-65,795	30,525	-0,16	-2,155	0,033
Sexo	-13,948	26,734	-0,04	-0,522	0,603
Antihipertensivo	-54,81	44,162	-0,097	-1,241	0,216
TAD	-4,061	1,848	-0,175	-2,197	0,029

EE: Error Estándar, ApoE- $\epsilon 4$: Apolipoproteína $\epsilon 4$, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica.

4.3.5 Asociación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Debido a que las correlaciones resultaron significativas entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ del PGA2 y la TAS en mujeres y el total de la muestra, la TAD en el total de la muestra, la PPP en mujeres y el total, el colesterol total en las mujeres, el HDL en los hombres y el LDL en el total, correspondientes todos ellos al PGA1, se procedió a la realización de una serie de regresiones lineales (Tabla 4.3.7-4.3.9) tomando como variable dependiente el ratio $\beta A42/\beta A40$, como variable independiente el correspondiente FRCV que había salido significativo y se ajustaron los modelos por la edad, ser portador o no del gen ApoE- $\epsilon 4$, y el tomar o no tratamiento antihipertensivo en el caso de la TAS, TAD y PPP o hipolipemiente en el caso del colesterol total, HDL o LDL.

Tras emplear la TAS como variable independiente se obtuvo que en el caso de las mujeres existía una relación significativa entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,01$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,05$). Y en el caso del total de la muestra se comprobó la relación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,001$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,001$). Al emplear la TAD como variable independiente se obtuvo en el total de la muestra una relación significativa entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,001$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,001$). Cuando se empleó la PPP como variable independiente se encontró una relación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,01$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,05$) en las mujeres, así como entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,001$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,001$) en el total de la muestra.

Al emplear como variable independiente el colesterol total se encontró relación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,001$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,05$) en las mujeres. En el caso del colesterol HDL como variable independiente analizado en los hombres hubo una relación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,05$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,05$), así como entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el HDL del PGA1 ($p < 0,05$). El colesterol LDL como variable independiente demostró una relación entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y la edad ($p < 0,001$); y entre el ratio $\beta A42/\beta A40$ y el ApoE- $\epsilon 4$ ($p < 0,001$) en la población total.

Tabla 4.3.7: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente $\beta A42/\beta A40$ en los hombres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,922	0,099		-9,286	<0,001
Edad	-0,003	0,001	-0,233	-2,303	0,024
ApoE-$\epsilon 4$	-0,056	0,023	-0,252	-2,437	0,017
Hipolipemiantes	0,005	0,012	0,047	0,46	0,647
HDL	0,002	0,001	0,218	2,128	0,036

EE: Error Estándar, ApoE- $\epsilon 4$: Apolipoproteína $\epsilon 4$.

Tabla 4.3.8: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente $\beta A42/\beta A40$ en mujeres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,646	0,1		-6,442	<0,001
Edad	-0,005	0,002	-0,323	-3,164	0,002
ApoE-$\epsilon 4$	-0,062	0,024	-0,244	-2,581	0,012
Antihipertensivo	-0,033	0,039	-0,089	-0,846	0,4
TAS	-0,001	0,001	-0,13	-1,169	0,246
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,692	0,084		-8,191	<0,001
Edad	-0,005	0,002	-0,327	-3,261	0,002
ApoE-$\epsilon 4$	-0,061	0,024	-0,242	-2,573	0,012
Antihipertensivo	-0,028	0,04	-0,077	-0,712	0,479
PPP	-0,001	0,001	-0,144	-1,295	0,199
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,621	0,099		-6,271	<0,001
Edad	-0,006	0,001	-0,387	-4,038	<0,001
ApoE-$\epsilon 4$	-0,056	0,024	-0,222	-2,324	0,023
Hipolipemiantes	-0,004	0,017	-0,02	-0,211	0,834
Colesterol total	0,000	0,000	-0,119	-1,255	0,213

EE: Error estándar, ApoE- $\epsilon 4$: Apolipoproteína $\epsilon 4$, TAS: Tensión arterial sistólica, PPP: Presión parcial de pulso.

Tabla 4.3.9: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente $\beta A42/\beta A40$ en la población total.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,702	0,076		-9,287	<0,001
Edad	-0,004	0,001	-0,273	-3,795	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,064	0,016	-0,27	-3,935	<0,001
Sexo	-0,013	0,014	-0,065	-0,928	0,355
Antihipertensivo	-0,04	0,025	-0,122	-1,625	0,106
TAS	-0,001	0	-0,104	-1,286	0,2
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,679	0,095		-7,172	<0,001
Edad	-0,004	0,001	-0,29	-4,161	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,066	0,016	-0,276	-4,052	<0,001
Sexo	-0,012	0,014	-0,06	-0,853	0,395
Antihipertensivo	-0,046	0,024	-0,139	-1,934	0,055
TAD	-0,001	0,001	-0,082	-1,119	0,265
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,749	0,062		-12,154	<0,001
Edad	-0,004	0,001	-0,28	-3,89	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,065	0,016	-0,272	-3,956	<0,001
Sexo	-0,011	0,014	-0,054	-0,781	0,436
Antihipertensivo	-0,045	0,024	-0,138	-1,865	0,064
PPP	-0,001	0,001	-0,071	-0,912	0,363
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	-0,703	0,067		-10,507	<0,001
Edad	-0,005	0,001	-0,325	-4,69	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,062	0,017	-0,256	-3,642	<0,001
Sexo	-0,005	0,014	-0,025	-0,351	0,726
Hipolipemiantes	0,001	0,01	0,008	0,113	0,91
LDL	0	0	-0,108	-1,537	0,126

EE: Error estándar, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, PPP: Presión parcial de pulso, HDL: Colesterol de alta densidad, LDL: Colesterol de baja densidad.

4.3.6 Asociación entre el ratio β A42/Tau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Dado que las correlaciones entre la TAS, la TAD y la PPP del PGA1 y el ratio β A42/Tau del PGA2 habían sido negativas, se llevó a cabo las correspondientes regresiones lineales (Tabla 4.3.10-4.3.11) en las que se empleó como variable dependiente el ratio β A42/Tau del PGA2, como variable independiente la TAS, la TAD o la PPP según el modelo; y para ajustar los modelos se emplearon la edad, ser portador o no del gen ApoE- ϵ 4, y el tomar o no tratamiento antihipertensivo.

Se encontraron relaciones significativas ($p < 0,01$) entre la edad y el ratio β A42/Tau en las mujeres al emplear como variable independiente la TAS. Al realizar el modelo para el total de la muestra y las variables independientes TAS y TAD, las relaciones encontradas fueron entre la edad y el ratio β A42/Tau ($p < 0,001$), el ApoE- ϵ 4 y el ratio β A42/Tau ($p < 0,01$) y con el tratamiento antihipertensivo y el ratio β A42/Tau ($p < 0,05$). Al emplear como variable independiente la PPP se obtuvo relación en las mujeres entre la edad y el ratio β A42/Tau ($p < 0,001$) y en el total de la muestra entre la edad y el ratio β A42/Tau ($p < 0,001$), el ApoE- ϵ 4 y el ratio β A42/Tau ($p < 0,01$) y entre el tratamiento antihipertensivo y el ratio β A42/Tau ($p < 0,05$).

Tabla 4.3.10: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente β A42/Tau en mujeres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,057	0,201		5,266	<0,001
Edad	-0,011	0,003	-0,372	-3,574	0,001
ApoE-ϵ4	-0,069	0,048	-0,139	-1,443	0,153
Antihipertensivo	-0,074	0,078	-0,102	-0,952	0,344
TAS	-0,001	0,001	-0,083	-0,73	0,468
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	0,998	0,169		5,889	<0,001
Edad	-0,011	0,003	-0,375	-3,671	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,069	0,048	-0,138	-1,439	0,154
Antihipertensivo	-0,07	0,08	-0,096	-0,875	0,384
PPP	-0,001	0,002	-0,087	-0,769	0,444

EE: Error Estándar, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, TAS: Tensión arterial sistólica, PPP: Presión parcial de pulso.

Tabla 4.3.11: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente β A42/Tau en la población total.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	0,941	0,145		6,504	<0,001
Edad	-0,01	0,002	-0,335	-4,691	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,09	0,031	-0,196	-2,884	0,004
Sexo	0,002	0,027	0,006	0,089	0,93
Antihipertensivo	-0,104	0,047	-0,165	-2,209	0,028
TAS	-0,001	0,001	-0,062	-0,773	0,441
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,024	0,181		5,669	<0,001
Edad	-0,01	0,002	-0,342	-4,958	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,092	0,031	-0,2	-2,953	0,004
Sexo	0,001	0,027	0,003	0,05	0,96
Antihipertensivo	-0,106	0,045	-0,167	-2,351	0,02
TAD	-0,002	0,002	-0,079	-1,084	0,28
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	0,881	0,118		7,473	<0,001
Edad	-0,01	0,002	-0,344	-4,814	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,092	0,031	-0,199	-2,925	0,004
Sexo	0,006	0,027	0,016	0,229	0,819
Antihipertensivo	-0,114	0,046	-0,18	-2,465	0,015
PPP	0	0,001	-0,024	-0,305	0,761

EE: Error Estándar, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, PPP: Presión parcial de pulso.

4.3.7 Asociación entre el ratio β A42/pTau del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Tras comprobar que las correlaciones de la TAS, la TAD y la PPP del PGA1 y el ratio β A42/pTau correspondiente al PGA2 habían sido negativas, se realizaron una serie de regresiones lineales (Tabla 4.3.12-4.3.14) en las que la variable dependiente fue el ratio β A42/pTau del PGA2, las variables independientes la TAS, la TAD o la PPP según el modelo; se ajustaron los modelos por la edad, el ser portador o no del gen ApoE- ϵ 4, y tomar o no tratamiento antihipertensivo.

Una vez realizado esto no se obtuvieron relaciones significativas entre las variables independientes (TAS, TAD y PPP del PGA1) y la variable dependiente (ratio β A42/pTau), sin embargo, sí que se encontraron relaciones significativas al emplear la TAS como variable independiente entre el ratio β A42/pTau y la edad en las mujeres ($p < 0,01$) y entre el ratio β A42/pTau, la edad ($p < 0,001$) y el ApoE- ϵ 4 ($p < 0,01$) y el tratamiento antihipertensivo ($p < 0,01$) en el total de la muestra. También se relacionó significativamente el emplear la TAD como variable independiente el ratio β A42/pTau con la edad ($p < 0,001$), el ApoE- ϵ 4 ($p < 0,001$) y los antihipertensivos ($p < 0,05$) en los hombres y en el total de la muestra; así como la edad y el ratio β A42/pTau en las mujeres ($p < 0,001$), y el ratio β A42/pTau y la edad ($p < 0,001$), el ApoE- ϵ 4 ($p < 0,01$) y el tratamiento antihipertensivo ($p < 0,01$) en el total de la muestra al emplear la PPP como variable independiente.

Tabla 4.3.12: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente β A42/pTau en los hombres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,764	0,224		7,867	<0,001
Edad	-0,007	0,002	-0,286	-2,965	0,004
ApoE-ϵ4	-0,099	0,036	-0,266	-2,777	0,007
Antihipertensivo	-0,124	0,052	-0,255	-2,412	0,018
TAD	-0,003	0,002	-0,121	-1,15	0,253

EE: Error Estándar, TAD: Tensión arterial diastólica, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4.

Tabla 4.3.13: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente β A42/pTau en las mujeres.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,842	0,176		10,444	<0,001
Edad	-0,009	0,003	-0,358	-3,49	0,001
ApoE-ϵ4	-0,077	0,042	-0,173	-1,824	0,072
Antihipertensivo	-0,074	0,069	-0,114	-1,081	0,283
TAS	-0,001	0,001	-0,111	-0,996	0,322
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,767	0,149		11,856	<0,001
Edad	-0,01	0,003	-0,366	-3,631	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,077	0,042	-0,173	-1,827	0,071
Antihipertensivo	-0,073	0,07	-0,113	-1,045	0,299
PPP	-0,001	0,001	-0,101	-0,904	0,369

EE: Error Estándar, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, TAS: Tensión arterial sistólica, PPP: Presión parcial de pulso.

Tabla 4.3.14: Modelo de regresión lineal para la variable dependiente β A42/pTau en la población total.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,704	0,127		13,412	<0,001
Edad	-0,008	0,002	-0,325	-4,612	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,091	0,027	-0,222	-3,318	0,001
Sexo	-0,007	0,024	-0,02	-0,294	0,769
Antihipertensivo	-0,12	0,041	-0,214	-2,907	0,004
TAS	-0,001	0,001	-0,053	-0,668	0,505
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,814	0,158		11,457	<0,001
Edad	-0,008	0,002	-0,328	-4,83	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,092	0,027	-0,224	-3,378	0,001
Sexo	-0,01	0,024	-0,028	-0,413	0,68
Antihipertensivo	-0,117	0,039	-0,209	-2,983	0,003
TAD	-0,002	0,002	-0,095	-1,324	0,187
	B	EE	Beta	t	p
(Constante)	1,653	0,103		15,977	<0,001
Edad	-0,009	0,002	-0,337	-4,781	<0,001
ApoE-ϵ4	-0,093	0,028	-0,227	-3,377	0,001
Sexo	-0,003	0,024	-0,009	-0,137	0,892
Antihipertensivo	-0,131	0,041	-0,233	-3,227	0,002
PPP	0	0,001	-0,003	-0,036	0,971

EE: Error Estándar, ApoE- ϵ 4: Apolipoproteína ϵ 4, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, PPP: Presión parcial de pulso.

5. Discusión

5. Discusión

5.1 Análisis descriptivo de las variables analizadas

5.1.1 Datos sociodemográficos

La media de edad de los participantes en el estudio fue de 58 años en el PGA1 y de 60,8 en el PGA2, situándose ambas medias dentro de los márgenes de interés para el estudio planteado. En el caso de la EA, la edad en la que se estima que aumenta el riesgo de padecerla se sitúa en los 65 años (Lane *et al.*, 2017) y se sabe que la enfermedad empieza a producir cambios a nivel bioquímico entre 5 y 20 años antes de que comience su fase clínica (Sperling *et al.*, 2011). Por tanto, los participantes del estudio se encontrarían en el intervalo en el que se comenzarían a producir cambios a nivel bioquímico, detectables mediante el análisis de biomarcadores, como primer paso para el desarrollo de la enfermedad, etapa denominada preclínica. Además, la edad de los participantes es de interés en el estudio del riesgo cardiovascular, ya que la prevalencia de enfermedades cardiovasculares aumenta significativamente a partir de los 50 años (Van der Ende *et al.*, 2017) tanto en el caso de la DM tipo 2 (DeFronzo *et al.*, 2015), de la HTA, como de las hiperlipidemias (Saez *et al.*, 1998; Baena Diez *et al.*, 2005). Patologías que a su vez parecen estar relacionadas con el desarrollo de la EA (Robinson *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2019), si bien la influencia de la salud cardiovascular sobre el riesgo de padecer EA se produce desde los 20 hasta los 79 años (Norton *et al.*, 2014), la mediana edad es el momento de mayor impacto de estos factores y también el límite para poder prevenir el efecto (Legdeur *et al.*, 2019).

Por otro lado, los años de educación se relacionan con el riesgo de padecer EA aumentando el riesgo en aquellas personas que tienen un nivel de estudios inferior al segundo nivel de educación (UNESCO, 2011). Por tanto, es interesante destacar que los años de educación de los participantes (13,9 en los hombres y 13,6 en las mujeres) se situaron por encima de dicho límite que actúa como factor de riesgo y que aumenta el riesgo de padecer EA (Norton *et al.*, 2014).

5.1.2 Genotipado ApoE-ε 4

En la muestra de participantes del PGA la distribución de portadores con al menos una copia del alelo ApoE-ε4 fue de un 24%. La distribución de portadores del ApoE-ε4 descrita en la bibliografía no es homogénea debido a que varía en función de la etnia o la localización geográfica (Rajan *et al.*, 2017). En el estudio de Farrer *et al.* (1997), la proporción de portadores caucásicos de este alelo es de un 13,7%; en cambio según Mahley (2016) o Mattsson *et al.* (2018a), este porcentaje es ligeramente superior, del 15-25% en la población general, y de un 50-80% en el caso de los

pacientes con EA. Tomando como referencia los datos aportados por la *Alzheimer Association* en el 2020 el porcentaje es aún mayor: los americanos anglosajones portadores de este gen suponen hasta un 26,2%, y en el caso de los afroamericanos éste asciende hasta el 38,8%.

Por lo tanto, teniendo estos datos en cuenta, la muestra del PGA presenta, en general, unos valores superiores de la distribución habitual de ApoE-ε4 dentro de las poblaciones comparables (caucásicas). Sin embargo, es preciso tener en cuenta que la muestra de participantes no está tomada de manera aleatoria, sino que son voluntarios, en general sensibilizados con la enfermedad, de los cuales entorno a un 80% tiene algún antecedente familiar de demencia, lo que puede favorecer que la presencia de ApoE-ε4 sea superior en la presente muestra respecto a la población general, ya que los pacientes con EA portan en mayor porcentaje al menos un alelo del ApoE-ε4 (Mahley *et al.*, 2016).

5.1.3 Toma de medicación relacionada con el riesgo cardiovascular

Tal y como se recoge en los datos aportados por los participantes en el PGA1, 71 (39,44%) participantes se encontraban bajo algún tipo de tratamiento relacionado con los FRCV: antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes; además, algunos participantes tomaban diferentes combinaciones de los tratamientos analizados.

La proporción de participantes que tomaban medicación varió entre las fases PGA1 y PGA2 del proyecto, incrementándose a lo largo del tiempo aquellos que tomaban algún tipo de tratamiento. Este resultado puede ser debido a que algunos participantes no conociesen su situación cardiovascular y tras la participación en el proyecto fueron conocedores de la misma. También hay que tener en cuenta que este tipo de medicación es más frecuente con el paso de los años, ya que tal y como se ha indicado, las enfermedades cardiovasculares aumentan tras la mediana edad (Van der Ende *et al.*, 2017).

5.1.4 Variables asociadas al riesgo cardiovascular

Al analizar las variables relacionadas con los FRCV: antropometría, tensión arterial, niveles de glucosa y valores lipídicos, los datos obtenidos reflejaron que, en general, los valores medios se encontraban dentro de los límites recomendados.

En el caso de los parámetros antropométricos, IMC, y de los valores sanguíneos de glucosa, ambos se situaron acorde a las recomendaciones, mientras que la grasa corporal superó los

valores recomendados. Respecto a la tensión arterial, los valores de TAS y TAD se correspondieron con los valores recomendados, pero en el caso de la PPP en el PGA1 los valores medios correspondientes a los hombres se encontraron por encima de los valores de referencia establecidos. Con respecto al perfil lipídico, los valores de colesterol total en todos los grupos, y colesterol LDL en todos los grupos en el PGA1 y en las mujeres en el PGA2 se situaron por encima de los límites recomendados, mientras que el colesterol HDL y los triglicéridos se encontraban dentro de las recomendaciones.

Este hecho que refleja la presencia de alteraciones relacionadas con el riesgo cardiovascular era esperable dado que diversos estudios ya muestran la existencia de estas características en las edades estudiadas (Norton *et al.*, 2014; Osakidetza, 2018). Como se ha mencionado anteriormente en esta memoria, es de interés conocer el estado cardiovascular de los participantes ya que existe una relación entre los FRCV y un aumento en el riesgo de padecer EA (Barnes *et al.*, 2011; Norton *et al.*, 2014; Baumgart *et al.*, 2015).

A la hora de interpretar estos resultados es importante tener en cuenta que, como se ha señalado, algunos de los participantes en el estudio tomaban medicación relacionada con parámetros asociados al riesgo cardiovascular, y que este porcentaje aumentó del PGA1 al PGA2. Tal hecho pudo influir en el descenso de los valores relacionados con los parámetros cardiovasculares de una fase a otra.

Además, al analizar las variables asociadas al riesgo cardiovascular es interesante reparar en que del PGA1 al PGA2 se produjeron variaciones en el perfil cardiovascular de los participantes, independientemente de si estos se situaban previamente en el PGA1 en los valores recomendados o no. En el caso de la antropometría existió, tal y como se ha descrito en los resultados, un aumento significativo de los parámetros antropométricos indicadores del riesgo cardiovascular, mientras que en el resto de parámetros cardiovasculares (tensión arterial, glucemia y perfil lipídico) la mayor parte de los cambios estaban relacionados con una disminución de los valores de riesgo. Por lo tanto, se produjo una mejoría de los valores de FRCV en los participantes a excepción de los antropométricos, a pesar de que cabría esperar un incremento de los mismos con el aumento de edad de los participantes.

Este cambio podría venir dado, tal y como se ha indicado, por el hecho de que el número de participantes con tratamiento para las enfermedades cardiovasculares aumentase del PGA1 al PGA2, lo que hizo que mejorasen los valores cardiovasculares susceptibles de disminuir con

tratamiento (tensión arterial, glucemia y perfil lipídico) y no los antropométricos, que de hecho fue lo que ocurrió. Sin embargo, al desglosar las variables y separar los grupos en función de si estaban bajo algún tipo de tratamiento o no, resultó que efectivamente aquellos con tratamiento tendían a una mejora en sus valores, pasando en muchos casos de valores inadecuados a unos dentro de las recomendaciones. Pero además, aquellos participantes (tanto hombres como mujeres) que no tomaban medicación también mostraron una mejoría de sus valores cardiovasculares (a excepción de los antropométricos). Esto puede venir explicado por el denominado *trial effect* (Prema, 2012), que consiste en un beneficio para los participantes de un estudio simplemente por el hecho de participar en él, independientemente de la actuación. El efecto *Hawthorne*, uno de los que se engloban dentro del *trial effect*, refiere que los cambios que se producen en los voluntarios son el resultado de saber que están bajo la observación de un experimento. Este hecho podría explicar que, independientemente de que cumplieran o no algún tratamiento de los estudiados, los participantes mejoraran su salud cardiovascular, y que aquellos que tenían un tratamiento añadido mejorasen aún más su estado. Es decir, los participantes, por el simple hecho de verse observados y de conocer su estado de salud tras las valoraciones correspondientes al PGA1, podrían haber integrado cambios en su estilo de vida que se reflejaron en dicha reducción de los valores de FRCV.

A pesar de ello, quedaría aun por explicar por qué si se produjo un cambio en el estilo de vida, éste no se reflejó en la antropometría, es decir, en una disminución del IMC y de la grasa corporal. Tal hecho podría estar relacionado con el incremento fisiológico del IMC y la variación de la composición corporal con el paso de los años (Estrella-Castillo *et al.*, 2019). Así, la proporción de la grasa corporal aumenta, su distribución varía y disminuyen tanto la masa ósea como la muscular; como consecuencia, el peso corporal varía. Además, con el paso de los años, la altura, otro de los elementos implicados en el cálculo del IMC, disminuye, lo que hace que el IMC se incremente hasta $1,5 \text{ kg/m}^2$ en hombres y hasta $2,5 \text{ kg/m}^2$ en mujeres, incluso sin variaciones en el peso (Zamboni *et al.*, 2005). Por otro lado, el aumento del IMC puede venir explicado por una disminución del metabolismo de basal con el paso de los años (St-Onge & Gallagher, 2010), lo que hace que con el mismo nivel de actividad el exceso calórico sea mayor. Además, cada vez hay más estudios que apoyan la teoría de que los límites de IMC han de ser más amplios para las personas de más edad, ya que el sobrepeso a edades avanzadas no actúa como factor de riesgo del mismo modo que en la gente más joven, sino que incluso puede ser considerado un factor de protección, lo que haría que los niveles de IMC considerados como normales debieran ser más elevados en este grupo de población (Estrella-Castillo *et al.*, 2019).

5.1.5 Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

El análisis de la evolución del PGA1 al PGA2 de los valores de los biomarcadores de la EA en LCR (Tau, pTau, β A40 y β A42) mostraba un aumento en la concentración en todos ellos en ambos sexos.

En el caso de Tau y pTau se produjo un aumento, el cual era esperable ya que se sabe que la concentración tanto de la proteína Tau como de pTau se incrementa con el paso de los años dado que son proteínas relacionadas con la neurodegeneración y taupatías. Aun así, el aumento puede ser tanto fisiológico, debido al envejecimiento, (Dubois *et al.*, 2016); como patológico, como es el caso de enfermedades como la EA en la que se produce un aumento de las concentraciones en LCR aún mayor que el observado de forma normal con el envejecimiento (Sjögren *et al.*, 2001). Por tanto, y teniendo en cuenta que ambas determinaciones se realizaron con tres años de diferencia, el aumento de ambas proteínas en LCR podría estar relacionado con el proceso de envejecimiento natural.

Por otro lado, los valores del péptido β A42 también aumentaron, al igual que lo descrito en la literatura según lo cual el β A42 aumenta con el paso de los años hasta hacer una meseta, si bien es cierto que sus valores en LCR disminuyen en aquellas personas con EA (Hane *et al.*, 2017). Según diversos estudios, los niveles de β A40 y β A42 en LCR y en el plasma aumentan a lo largo de la vida en condiciones normales, pero en las etapas iniciales de la EA se produce un descenso en LCR debido al aumento de sus depósitos a nivel cerebral, sobre todo en el caso del β A42 el cual refleja el depósito cortical amiloide (Schupf *et al.*, 2008; Scheltens *et al.*, 2016). Este hecho, que es el que se produce en la EA, se debe a que dichos péptidos se agregan formando las placas amiloides a nivel cerebral, disminuyendo así su volumen libre (Chen *et al.*, 2017; Estrada & Zomosa, 2017; Silva *et al.*, 2019). Esto se refleja en unos valores en los indicadores beta amiloides en LCR en pacientes con EA inferiores a los de la población cognitivamente sana. El descenso se inicia en la mediana edad debido a un mayor depósito amiloide a nivel cerebral, el cual se incrementa con el paso de los años (Hane *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2019). Este cambio se produce de manera temprana y previa a la aparición de síntomas, unos 20 años antes del debut (Dubois *et al.*, 2016). El motivo no parece estar claro, podría relacionarse con la creación de placas amiloides, aunque hay enfermedades como la de Creutzfeldt-Jakob, en las que se obtienen concentraciones bajas de amiloide sin la presencia de placas (Grimmer *et al.*, 2009). En los resultados obtenidos de su estudio indican que existe una relación lineal negativa entre la concentración del β A42 en LCR y los depósitos amiloides, lo que concuerda con la hipótesis de que los niveles amiloides en LCR descienden al aumentar los cerebrales debido a un “secuestro” del β A42 a nivel cerebral.

También apoyaría la idea de que los depósitos amiloides producen un *feedback* negativo, haciendo que descendan los niveles de producción amiloide (Grimmer *et al.*, 2009). Uno de los problemas de la determinación es que existe variabilidad en los resultados obtenidos en los diferentes laboratorios, por lo que en la actualidad se están realizando esfuerzos de cara a estandarizar los procedimientos, así como los puntos de corte (Hane *et al.*, 2017).

5.1.5.1 Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo según sexo

Atendiendo al sexo, no se apreciaron diferencias significativas con respecto a los niveles de los biomarcadores entre hombres y mujeres. Tomando como referencia la literatura, el sexo femenino se considera factor de riesgo de desarrollar la EA (Koran *et al.*, 2017). En algunos estudios describen como, bajo la influencia del ApoE- ϵ 4, las mujeres presentan mayores niveles de pTau (Sundermann *et al.*, 2020) y menores niveles de β A42 en LCR (Koran *et al.*, 2017).

5.1.5.2 Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo según ApoE- ϵ 4

Si se clasifica y analiza la variación de los valores de los biomarcadores de la EA en LCR en función de si eran o no portadores del alelo ApoE- ϵ 4, los resultados obtenidos parecen indicar que el hecho de ser portador no ha modificado la tendencia de los biomarcadores.

Sin embargo, sí que se obtuvo que si bien subía en todos los supuestos, en el caso de los hombres portadores la concentración de Tau y pTau aumentó, pero no de forma significativa, a diferencia de aquellos hombres portadores. Mientras que en el caso de las mujeres no hubo diferencia, en todos se produjeron aumentos significativos, lo que manifiesta que es posible que no haya dicha relación entre estas proteínas y el ApoE- ϵ 4, o que tal y como indican diversos estudios, la relación exista pero se produzca con posterioridad, viéndose afectados en primer lugar los péptidos amiloides (Sunderland *et al.*, 2004; Lane *et al.*, 2017). Si bien algunos autores sí describen mayores niveles de Tau y pTau en portadores (Jochemsen *et al.*, 2014).

En el caso del análisis correspondiente a las variables amiloides, en el péptido β A40 no se encontraron diferencias con respecto a la presencia del ApoE- ϵ 4. Por su parte los valores del péptido β A42, pese a que en todos los participantes aumentaron del PGA1 al PGA2, en el caso de los portadores la media de estos valores fue menor en aquellos hombres y mujeres que portaban al menos un alelo de ApoE- ϵ 4. Esto puede estar relacionado con el hecho de que los portadores de ApoE- ϵ 4 tienen mayor probabilidad de desarrollar la EA (Mahley *et al.*, 2016; Mattsson *et al.*, 2018b), y que a su vez el péptido β A42 está relacionado con el desarrollo de la enfermedad, lo que hace que los valores de aquellas personas portadoras no evolucionen de la misma forma que

los de las no portadoras. Además de esto, se sabe que existe una relación entre el péptido β A42 y el ApoE- ϵ 4 ya que se ha observado que los valores de β A42 descienden o son menores en aquellas personas portadoras (Poirier, 2004; Prince *et al.*, 2004; Sunderland *et al.*, 2004; Jochemsen *et al.*, 2014; Mahley *et al.*, 2016).

5.2 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Se llevó a cabo un análisis para conocer si existía relación entre los FRCV correspondientes al PGA1 y los biomarcadores de la EA en LCR del PGA2, permitiendo de ese modo conocer si los parámetros relacionados con la salud cardiovascular se relacionaban con los valores de los biomarcadores con el paso de los años. A continuación, se discuten las relaciones obtenidas al igual que se han expuesto en los resultados, comenzando por los parámetros antropométricos, seguido de los valores de tensión arterial, los glucémicos, y por último los lipídicos.

5.2.1 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables antropométricas del PGA1

En ninguno de los análisis realizados entre los diferentes biomarcadores de la EA en LCR y las variables antropométricas se obtuvieron correlaciones significativas. Si bien, existen estudios que parecen respaldar dicha relación (Alford *et al.*, 2018).

Esta diferencia entre los resultados obtenidos y lo descrito por otros autores puede deberse a diversos factores. Por un lado, en el caso del IMC, actualmente se cuestiona si es la variable más adecuada para reflejar la composición corporal. De hecho, según Gustafson *et al.* (2013) en un análisis realizado sobre la misma muestra los resultados difieren según si la variable de medida es el IMC o el porcentaje de adiposidad central, obteniendo resultados solo en el segundo caso (Gustafson *et al.*, 2013). Esto puede deberse a que en edades avanzadas el IMC podría no reflejar adecuadamente ni la obesidad central, ni la composición corporal, dado que asociados al envejecimiento se producen unos cambios en dicha composición que hacen que los valores que otorga el IMC puedan no ser en todos los casos reflejo de la realidad (Luchsinger & Mayeux, 2007). De hecho, se ha obtenido que, aún a pesar de existir adiposidad elevada hay participantes que presentan valores adecuados de IMC. Esto es posible ya que para su cálculo se incluye el hueso y la masa muscular lo que puede hacer que aun aumentando la adiposidad, al tender los dos primeros a disminuir su masa según avanza la edad, el valor del IMC se mantenga constante o

incluso descienda, hecho denominado adiposidad sarcopénica, que a su vez se relaciona con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (Gallagher *et al.*, 1996; Luchsinger & Gustafson, 2009). También puede influir en dichas discrepancias la edad y la situación cognitiva de la muestra (Norton *et al.*, 2014) ya que para que el IMC pueda mostrar relación significativa, el análisis ha de realizarse en la mediana edad (Baumgart *et al.*, 2015; Albanese *et al.*, 2017; Alford *et al.*, 2018), hecho que cumple la muestra analizada, pero también señalan que ha de analizarse unos 10 años antes del debut de la enfermedad (Norton *et al.*, 2014; Alford *et al.*, 2018), por lo que para obtener esta relación podría ser necesaria una situación en la que los participantes del estudio muestren algún signo temprano de demencia, lo cual era un criterio de no inclusión en el análisis del PGA.

En el caso de la variable de medida de la grasa corporal, los motivos de esta falta de asociación pueden ser diversos. Se sabe que el efecto de la obesidad en la mediana edad se refleja en edades avanzadas (Alford *et al.*, 2018), siendo necesario por tanto un mayor margen temporal para observar los cambios que se producirían en edades avanzadas. Estas posibilidades las recogen en la revisión de *AlzRisk Database* en la cual, tras el análisis de diferentes estudios observacionales que examinan la posible relación entre la obesidad y la EA, indican que las relaciones varían según cuándo y cómo se midan (Sajeev *et al.*, 2012).

Sin embargo otros autores, a diferencia de nuestros resultados, sí que han obtenido relación con la grasa corporal en aquellos participantes situados fuera de los límites recomendados, ya que los efectos perjudiciales que produce la grasa corporal se dan en situación de adiposidad (Luchsinger *et al.*, 2007; Alford *et al.*, 2018).

5.2.2 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables de tensión arterial del PGA1

Tal y como se ha indicado anteriormente, parece existir una relación entre la TA y la EA. Por ello, se realizaron una serie de correlaciones para estudiar la posible asociación entre dichas variables, que indicaron que ningún parámetro de tensión arterial analizados se relacionó con Tau, pTau ni con el β A40. En cambio, sí se observó una asociación de los parámetros TAS, TAD y PPP con el β A42, y los tres ratios.

Este hecho concuerda con la bibliografía dado que una TA mal controlada podría relacionarse con un mayor número de placas amiloides a nivel cerebral, y parece ser que la relación vendría dada por la influencia de la TA sobre el depósito y la formación de placas β A, aunque se desconoce el

mecanismo de acción (Power *et al.*, 2011). Otros autores señalan que la elevación de la PPP podría interferir en la eliminación de los residuos amiloides (Nation *et al.*, 2013).

Volviendo a los datos obtenidos en el análisis, los valores de TA se relacionaron negativamente con los niveles de β A y los ratios. Estos resultados concuerdan con lo observado en estudios anteriores realizados por otros autores (Langbaum *et al.*, 2012; Hughes *et al.*, 2016; Iadecola *et al.*, 2019). Además, también han descrito que el ratio β A42/ β A40 medido en el plasma se asocia negativamente con la TAS y la TAD (Lambert *et al.*, 2011).

Sobre la falta de correlación observada, en el caso del β A40, puede ser debida, como ya se ha indicado anteriormente, a un diferente comportamiento de dicho péptido a la hora de variar sus niveles (Lee *et al.*, 2019), o también a que el depósito amiloide está principalmente compuesto por la forma β A42 (Chen *et al.*, 2017). Es decir, si la TA elevada efectivamente favorece dicho depósito tendría sentido que las variaciones sean del β A42 y no del β A40, por esa mayor presencia en las placas. Respecto a Tau y pTau, hay autores que señalan que su relación con la TA viene dada de forma indirecta por la cascada amiloide, es decir, la TA no afecta directamente a Tau ni a pTau, sino que es la alteración del péptido amiloide lo que desencadenará cambios en dichos biomarcadores (Hardy & Higgins, 1992) por lo que la asociación se vería de forma más tardía.

A diferencia de lo obtenido, hay autores que describen que en el caso de pTau, parece existir relación en menores de 70 años con la TA (Nation *et al.*, 2013), sin embargo, otra teoría señala que las variaciones de biomarcadores en LCR estarían relacionados con la TA en función de si existe o no HTA. Así, Glodzik *et al.* (2014) obtienen que el descenso de la TA se asocia con un aumento de pTau solo en aquellas personas que presentan HTA, por lo que los resultados podrían estar condicionados por este hecho.

5.2.3 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y la variable de glucemia del PGA1

En el caso de la glucemia, no hubo relación entre esta y los biomarcadores. Dicha ausencia de relación puede deberse a que los valores medios de la glucemia en sangre de los participantes se encontraban dentro de los recomendados. Y dado que es la hiperglucemia la que produce los efectos nocivos y se asocia con un mayor riesgo de padecer EA (Sajeev *et al.*, 2012), si esta situación no se produce, tampoco se darán sus consecuencias, por lo tanto, no se observará asociación con los biomarcadores. Es decir, no importan tanto los valores de glucemia a nivel cuantitativo, sino el cambio cualitativo que indique si estos sobrepasan el umbral que marca la

presencia o no de DM2, además de la importancia de su gravedad y control (Sajeev *et al.*, 2012). Se ha descrito que situaciones nocivas como la hiperglucemia o la resistencia a la insulina, parecen estar implicadas en la hiperfosforilación de Tau o en una mayor acumulo del β A (Bharadwaj *et al.*, 2017).

Por otro lado, también puede deberse a que, tal y como se ha señalado anteriormente, la importancia de la glucemia como factor de riesgo individual en la edad analizada no tenga tanta importancia como otros elementos, ya que con el paso de los años el número de factores de riesgo aumenta, añadiéndose otros relacionados con el envejecimiento cerebral, y disminuyendo así el peso individual de algunos de los factores de riesgo (Nation *et al.*, 2013).

Por último, otra de las consideraciones a tener en cuenta podría ser el hecho de que los diabéticos menores de 60 años tienen, al menos, el doble de mortalidad que los no diabéticos de la misma edad, lo que hace que menor cantidad de personas con diabetes sobrevivan hasta la edad suficiente para formar parte de los estudios de EA y que por tanto se subestime el riesgo de desarrollar dicha patología (Sajeev *et al.*, 2012).

5.2.4 Correlación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables lipídicas del PGA1

El análisis realizado arrojó diversas relaciones entre los biomarcadores de la EA y las variables lipídicas analizadas. Tau, pTau y el β A40 se relacionaron con el LDL; el β A42 con el HDL y el ratio β A42/ β A40 con el colesterol, el HDL y el LDL.

La asociación mostrada por los niveles de Tau y pTau con el colesterol LDL en el grupo de las mujeres se corresponde a la relación indicada con anterioridad. Mayores niveles de LDL se corresponden con un peor estado neuronal, el cual se manifiesta por medio del aumento en la concentración de Tau y pTau (Wu *et al.*, 2019; Cheng *et al.*, 2020). Esta misma relación positiva se ha obtenido con el β A40, la cual, a priori, no se corresponde con lo esperado ya que, un aumento del amiloide no se relacionaría con un peor estado neuronal, sin embargo, es importante recordar la posibilidad de un comportamiento diferente en el caso del β A40 con respecto al β A42 (Reed *et al.*, 2014; Marcum *et al.*, 2018). Cabría destacar que el colesterol LDL se encontraba más elevado y fuera de los límites recomendados en el grupo de las mujeres, lo que puede sugerir que esta asociación entre β A y LDL podría venir condicionada por dicha circunstancia. De hecho se ha descrito que niveles adecuados de LDL, entre 103,9 y 121 mg/dl, reducen de riesgo sobre la EA, siendo por tanto factor de riesgo presentar valores superiores a 121 mg/dl, sobre todo hasta los 60-70 años, ya que posteriormente no es un elemento tan importante (Zhou *et al.*, 2020).

Otros estudios han descrito como niveles de HDL inferiores a los recomendados mantenidos de forma continuada en la mediana edad se asocian a un mayor número de ovillos (Shepardson *et al.*, 2011), si bien en el PGA no se ha obtenido relación con dicho lípido, quizás por situarse en valores adecuados.

La no relación entre el colesterol y Tau o pTau, así como con otros biomarcadores, puede estar asociada al hecho descrito por otros estudios, en los que solo obtienen asociación entre los 40 y 55 años y no en edades más avanzadas (Shepardson *et al.*, 2011). Esto puede deberse, como se ha indicado anteriormente, a que con el paso de los años el número de factores de riesgo aumenta lo que hace que algunos pierdan peso de forma individual.

En el caso del β A42 la correlación obtenida fue la esperada con el HDL en el grupo de los hombres, es decir a mayores niveles de HDL, considerado cardioprotector, mayores niveles de β A42. Este sería en principio su comportamiento en ausencia de neurodegeneración, y, en caso de que los valores de HDL disminuyesen, también harían lo propio los biomarcadores, ambas situaciones relacionadas con un peor estado de salud, en el caso del HDL peor salud cardiovascular y del β A42 peor salud neuronal. Shepardson *et al.* (2011) describen como en la edad avanzada menores niveles HDL se asocian a un mayor número de placas amiloides. Esto ha sido descrito también por otros autores que indican que la asociación se mantiene, incluso tras añadir las covariantes edad, sexo y ApoE- ϵ 4, hecho que se refleja en el LCR con un descenso de los valores amiloides (Reed *et al.*, 2014). Por lo que menores niveles del HDL se asociarían con un mayor riesgo de EA (Iqbal *et al.*, 2020). Button *et al.* (2019), indican que el HDL parece tener un efecto protector frente a la EA, debido a un posible papel del HDL en la eliminación patológica del β A en el cerebro, lo que explicaría la correlación positiva mostrada por nuestros análisis, y además también parece retrasar la fibrilización del β A.

En un estudio realizado por Hu *et al.* (2020) describen que al analizar la población total no hay diferencia en los valores de β A entre el grupo de lípidos (con o sin hiperlipidemias); sin embargo al estratificar a los participantes según TA en los normotensos los valores de colesterol y de LDL se asocian positivamente a los valores de β A42 plasmáticos; y en hipertensos valores bajos de LDL se asocian con valores plasmáticos elevados de β A40. Además, indican que quizás pueda deberse a que la integridad de los vasos sanguíneos puede ser afectada por la TA pudiendo alterarse el transporte del β A para su eliminación. Por todo ello, parece que la TA podría ser una variable a tener en cuenta al analizar esta relación (Hu *et al.*, 2020).

Por último, en el análisis realizado con los ratios, el $\beta A42/\beta A40$ se relacionó con el colesterol negativamente, indicando que a mayores niveles de colesterol, menores niveles del citado ratio, el cual al descender se relaciona con un peor estado cognitivo. Se sabe que el colesterol está asociado con el depósito amiloide a nivel cerebral, de forma que aumentos en el colesterol favorecen un aumento de las placas amiloides, y por tanto un descenso en la concentración del péptido amiloide en LCR (Agarwal & Khan, 2020). Según Wahrle *et al.* (2002), el colesterol total puede promover la actividad de la β secretasa y de la γ secretasa, hecho que apoyaría la relación negativa mostrada entre el colesterol y el ratio $\beta A42/\beta A40$, es decir la hipercolesterolemia favorece el riesgo porque induce la producción de βA por medio de la regulación de las secretasas. También existía correlación con el HDL, lo cual mantiene el sentido explicado en la correlación obtenida en el $\beta A42$ de forma individual. Finalmente se correlacionó con el LDL en el total de la muestra, estando dicha relación descrita también por la bibliografía, la cual señala que el LDL está implicado en el desarrollo de la patología amiloide (Reed *et al.*, 2014; Nägga *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2020). Mayores niveles del LDL han sido asociados a menores niveles de amiloide (Iqbal *et al.*, 2020). Cheng *et al.* (2020) en cambio obtuvieron correlación positiva entre los niveles de LDL y el $\beta A42/\beta A40$ en plasma.

Es interesante señalar que en el análisis realizado en la muestra del PGA, a diferencia de lo descrito por otros autores, no se han encontrado relaciones entre el colesterol y los biomarcadores de la EA, salvo en el caso del ratio $\beta A42/\beta A40$. Marcum *et al.* (2018) indican que el colesterol se asocia significativamente con el riesgo de padecer EA. Nägga *et al.* (2018), obtienen que el colesterol total se asocia con el ratio $\beta A/pTau$ y según Mathew *et al.* (2011) la formación amiloide se reduce al disminuir el colesterol celular, de forma que la reducción de los niveles de colesterol pueden retrasar el inicio o enlentecer la progresión de la EA. Sin embargo no se obtiene esa relación, tal vez al no ser muy elevados los niveles de colesterol total. Por lo tanto al no ser elevados los niveles de colesterol en la muestra del PGA, puede que no se vea la afectación a nivel de biomarcadores.

5.3 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Tras la obtención de diversos resultados significativos en las correlaciones analizadas, se procedió a comprobar si dichas relaciones se mantenían de forma independiente de la edad, el sexo, el ser portador del alelo ApoE- $\epsilon 4$ y de si recibían tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente.

5.3.1 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y los factores de riesgo cardiovascular del PGA1

Como se ha señalado, de los FRCV analizados por medio de los modelos, únicamente se mantuvieron las relaciones entre pTau y β A40 con los niveles de LDL, β A42 con TAD y los niveles de HDL y la relación del ratio β A42/ β A40 con los niveles HDL.

El hecho de que no se mantuviesen la significación en todas las asociaciones puede ser debida, como ya se ha indicado, a que el peso individual de cada una de ellas disminuya con el paso del tiempo, por el aumento del número de factores que actúan sobre el riesgo de desarrollar EA (Nation *et al.*, 2013). Además, la asociación de las variables edad, ApoE- ϵ 4 o la toma de medicación han sido ampliamente descritas como factores de riesgo de la EA, por lo que es posible que enmascaren una asociación más débil con el perfil cardiovascular (Lane *et al.*, 2017).

5.3.1.1 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables de tensión arterial del PGA1

En el caso del β A42 es conocida la relación que presenta con la TA, ya que como se ha indicado este parámetro se asocia con un mayor depósito cerebral del péptido amiloide, y su consecuente descenso a nivel del LCR (Langbaum *et al.*, 2012; Hughes *et al.*, 2016; Iadecola *et al.*, 2019). Dado que el depósito amiloide se relaciona en mayor medida con el β A42 (Chen *et al.*, 2017), que fuese este quien muestre relación parece ir en línea con lo esperado.

La relación con la TA se reflejaba en la asociación negativa entre el β A42 y la TAD, indicando que un empeoramiento en los valores de tensión se acompañaría de un descenso en los valores amiloides, los cuales se relacionarían con un mayor depósito a nivel cerebral. Este hecho se da solo en el grupo de los hombres grupo en el cual los valores de TAD eran más elevados, ya que los demás no mostraron relación estadísticamente significativa, respaldando la idea de que la magnitud del valor de las variables podría influir en las relaciones.

5.3.1.2 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y las variables lipídicas del PGA1

Atendiendo a los resultados correspondientes a los lípidos, pTau y LDL mostraron una asociación positiva. Aunque no hay muchas publicaciones sobre el tema, hay autores que indican que unos mayores niveles de LDL (posible indicador de un peor estado de salud cardiovascular) se asocian con mayores niveles de Tau (Wu *et al.*, 2019; Cheng *et al.*, 2020).

Por su parte, la asociación positiva de β A40 y LDL se mantuvo, lo que no parece encajar con el comportamiento esperado por parte del amiloide. La asociación entre el β A42 y los niveles de HDL se mantuvo independientemente de la edad y ser portador del alelo ApoE- ϵ 4. Esta relación concuerda con lo descrito por otros autores (Reed *et al.*, 2014), siendo esperable dada la relación entre el HDL y las placas amiloides (Shepardson *et al.*, 2011).

Teniendo en cuenta los resultados arrojados por el análisis correspondiente a los ratios, solo se mantuvo la asociación positiva del ratio β A42/ β A40 con los niveles de HDL, pudiendo relacionarse con lo anteriormente descrito. Es decir, continúa la relación entre los niveles de HDL y el depósito amiloide, por la cual cuando descienden las cifras del HDL, considerado cardioprotector, desciende el ratio β A42/ β A40, asociado con una peor situación respecto al riesgo de EA.

5.3.2 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y la edad

La edad, mostró estar relacionada con los niveles de Tau, pTau y con los tres ratios, por contra no mostró asociación con los biomarcadores amiloides. Actualmente se considera que la edad es el principal factor de riesgo a la hora de desarrollar EA (Lane *et al.*, 2017). En el caso de los biomarcadores de la EA, el vínculo entre los niveles Tau y pTau con la edad ha sido anteriormente descrito por diversos autores, los cuales señalan que se produce un incremento significativo de los niveles de Tau en el LCR en adultos sanos, y que este hecho podría ser debido a la pérdida neuronal fruto del normal envejecimiento fisiológico (Bloomberg *et al.*, 2001). Otros estudios indican que la relación tanto de Tau como de pTau con la edad se incrementa con el paso de los años, y además, añaden que aquellos participantes portadores ApoE- ϵ 4 aumentan aún más sus valores (Glodzik *et al.*, 2009).

En el caso del β A, algunos autores han descrito la existencia de una relación con la edad. Al parecer la amiloidosis aumenta con la edad entre individuos cognitivamente sanos (Duara *et al.*, 2019) y se produce una disminución del β A42 en LCR después de los 60 años, y de manera aún más pronunciada en aquellos con ApoE- ϵ 4 (Peskind *et al.*, 2006). Por contra, otros autores no han observado dicha interacción, ni con el β A40, ni con el β A42 (Glodzik *et al.*, 2009), al igual que se ha producido en nuestro estudio.

Por otro lado, la asociación inversa obtenida entre la edad y el ratio β A42/ β A40 podría ser consecuencia de que el efecto de la edad sobre el descenso de los niveles de los ambos biomarcadores (β A42 y β A40) sea más evidente cuando se estudia la relación en conjunto que cuando se observa a nivel individual.

5.3.3 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y el ApoE-ε4

El ApoE-ε4 mostró relación significativa con el βA42, así como con los tres ratios, sin embargo no hubo relación con el βA40 ni con Tau o pTau. El gen *APOE* tiene una gran influencia sobre la EA y se considera el principal factor de riesgo genético para el desarrollo de la misma (Mahley, 2016). Esto podría deberse, entre otros motivos, a la influencia que tiene ser portador del alelo ApoE-ε4 sobre los niveles del péptido amiloide.

Diversos estudios señalan que el ApoE-ε4 está altamente asociado con la amiloidosis (Patterson *et al.*, 2015; Nakamura *et al.*, 2018), es por ello que los portadores de ApoE-ε4 presentan mayores depósitos amiloides que aquellos no portadores en todas las edades y en cualquier situación cognitiva (Musiek & Holtzman, 2015; Duara *et al.*, 2019). En un estudio realizado por Jack *et al.* (2015), obtienen que la edad a la que el 10% de la población es amiloide positiva se sitúa en los 57 años en los portadores de ApoE-ε4, mientras que en no portadores, a los 64 años (Jack *et al.*, 2015). Además, en el estudio realizado por Morris *et al.* (2010) se señala que el ApoE-ε4 tiene un efecto dosis dependiente en el depósito cerebral del amiloide con el paso de los años, ya que aumenta el depósito cerebral y disminuye los niveles de βA42 en LCR con la edad de una manera más pronunciada en aquellos portadores del ApoE-ε4 en comparación con individuos sin este alelo (Morris *et al.*, 2010).

Esta asociación entre el ApoE-ε4 y el βA puede relacionarse con el hecho de que el ApoE-ε4 parece influir en diversos procesos a nivel cerebral, actuando, entre otros, como modulador de la patología amiloide (Musiek & Holtzman, 2015). Es necesario para la eliminación del péptido amiloide y según el alelo que se presente, puede producirse o no una disminución de la eliminación y una mayor presencia de placas (Jeong *et al.*, 2019).

La asociación de los tres ratios con el ApoE-ε4 obtenida en los modelos, sigue en línea con lo esperado dado que el βA42 está presente en los tres ratios. Esta relación no ha sido muy estudiada en la literatura pero sí hay estudios que han descrito cómo el ratio βA42/βA40 medido en el plasma se asocia de manera significativa con el ApoE-ε4 (Schindler *et al.*, 2019). Además, algunos autores indican que el genotipo ApoE-ε4 influye sobre los niveles de Tau y pTau, siendo mayores sus niveles en aquellos portadores (Glodzik *et al.*, 2009).

5.3.4 Asociación entre los biomarcadores del PGA2 y el tratamiento antihipertensivo

La medicación empleada para el tratamiento de diversos FRCV ha sido estudiada como tratamiento de la EA obteniendo diversos resultados. En el caso los modelos realizados, se ha obtenido una relación entre el tratamiento antihipertensivo y los ratios $\beta\text{A42}/\text{Tau}$ y $\beta\text{A42}/\text{pTau}$. Esta asociación entre los antihipertensivos y los biomarcadores de la EA ha sido señalada anteriormente por otros autores. Dobarro *et al.* (2013) indicaron una posible relación al estudiar el efectos en ratones de un fármaco antihipertensivo, y observar una reducción del depósito amiloide. Otro estudio, también en ratones, obtuvo una reducción del depósito amiloide a nivel cerebral con el empleo de *Valsartan* (Wang *et al.*, 2007). También ha sido descrito un menor depósito amiloide relacionado con el tratamiento antihipertensivo con diuréticos (Glodzik *et al.*, 2016) y con bloqueadores de los receptores de angiotensina. Por contra, otros tratamientos antihipertensivos no han mostrado dicha relación (Hajjar *et al.*, 2012; Glodzik *et al.*, 2016). Incluso hay quien señala que podrían producirse efectos nocivos con la administración de antihipertensivos, ya que la enzima convertidora de angiotensina parece relacionarse con la degradación del βA . Así, menores niveles de la enzima se asocian a menores niveles del péptido amiloide en el LCR, por lo que el empleo de bloqueadores afectaría a la degradación del βA (Jochemsen *et al.*, 2014).

A la vista de los resultados obtenidos sobre el análisis de la relación entre la evolución de las características sociodemográficas y el estado de salud con los niveles de biomarcadores de la EA en líquido cefalorraquídeo en una muestra de personas adultas cognitivamente sanas, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

6. Conclusiones

6. Conclusiones

1. Los individuos presentes en la muestra son adultos de mediana edad, mayoritariamente con antecedentes familiares de demencia y con una prevalencia del alelo ApoE-ε4 superior a la de la población general. Con respecto al estado de salud, la tensión arterial y el colesterol total basales evolucionan favorablemente con el transcurso del tiempo, independientemente del consumo de medicación. No es así en el caso de los indicadores antropométricos asociados al aumento de peso y porcentaje de grasa corporal que empeoran significativamente.

2. Los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo, indicadores de neurodegeneración (tau y pTau) y amiloidosis (péptido amiloide y ratios β A42/ β A40, β A42/Tau y β A42/pTau) aumentan durante el seguimiento de los participantes. Este aumento se observa tanto en los portadores como los no portadores del alelo ApoE-ε4.

3. Los parámetros antropométricos y de salud basales se asocian de manera diferente a la evolución de los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo en población total, en hombres y en mujeres adultos cognitivamente sanos.

4. La composición corporal y los parámetros glucémicos no están relacionados con una peor evolución de los biomarcadores de neurodegeneración, taupatía y amiloidosis.

5. La tensión arterial basal se asocia negativamente con una evolución distinta en las diferentes variantes del péptido amiloide. En mujeres, niveles tensión sistólica más elevados y una presión parcial del pulso mayor están relacionados con una evolución desfavorable de los niveles de β A42. También se encuentra una correlación negativa entre la tensión arterial diastólica basal en hombres y en la población total con la evolución de los niveles del β A42. En hombres, valores más elevados de tensión arterial sistólica basal se asocia a un incremento del ratio β A42/ β A40. La presión parcial de pulso basal, también muestra asociación con los ratios en el grupo de las mujeres y en el total de la muestra.

6. El perfil lipídico refleja diferentes asociaciones con los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer, las cuales a su vez varían según el sexo. Mayores niveles de LDL del PGA1 se relacionan con un incremento de los niveles de tau, pTau y β A40 en el caso de las mujeres. Por su parte, niveles más altos de HDL basal en los hombres se asocian a un aumento de los valores de β A42 y del ratio β A42/ β A40 en el seguimiento, mientras que los niveles de colesterol total más bajos se correlacionan mayores niveles del ratio β A42/ β A40 en las mujeres.

7. Los modelos multivariantes muestran que la edad de los participantes es el principal factor de riesgo de los procesos neurodegenerativos en general. También se ha encontrado asociación entre niveles basales más elevados de LDL y una peor evolución de la proteína pTau en mujeres independientemente del consumo de fármacos hipolipemiantes. Por su parte, ser portador del alelo ApoE- ϵ 4 y mayores niveles de tensión arterial diastólica basales son indicadores de una peor evolución de los biomarcadores asociados a la amiloidosis.

7. Bibliografía

A

Affleck, A. J., Sachdev, P. S., Stevens, J., & Halliday, G. M. (2020). Antihypertensive medications ameliorate Alzheimer's disease pathology by slowing its propagation. *Alzheimer's & Dementia*, 6(1), e12060.

<https://doi.org/10.1002/trc2.12060>

Agarwal, M., & Khan, S. (2020). Plasma Lipids as Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 12(12), e12008. <https://doi.org/10.7759/cureus.12008>

Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M., Prince, M. J., Giannakopoulos, P., Wolters, F. J., & Egan, K. (2017). Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 165–178. doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

Alford, S., Patel, D., Perakakis, N., & Mantzoros, CS. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obesity Reviews*. 19(2), 269-280. doi:10.1111/obr.12629

Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschrift Psychiatr*, 64, 146-148.

Alzheimer's Association. (2019). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 15(3), 321-87. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>

Alzheimer's Association. (2020). 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 16(3), 391–460. doi: 10.1002/alz.12068

Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M., & Hernandez, F. (2004). Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiological Reviews*, *84*(2), 361–384. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2003>

B Baena Díez, J. M., del Val García, J. L., Tomàs Pelegrina, J., Martínez Martínez, J. L., Martín Peñacoba, R., González Tejón, I., Raidó Quintana, E. M., Pomares Sajkiewicz, M., Altés Boronat, A., Alvarez Pérez, B., Piñol Forcadell, P., Rovira España, M., & Oller Colom, M. (2005). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria [Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care]. *Revista Española de Cardiología*, *58*(4), 367–373.

Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, *377*(9770), 1019–1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)

Baranowski, B. J., Marko, D. M., Fenech, R. K., Yang, A., & MacPherson, R. (2020). Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. *45*(10), 1055–1065. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0910>

Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet. Neurology*, *10*(9), 819–828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)

Barnes, D. E., Byers, A. L., Gardner, R. C., Seal, K. H., Boscardin, W. J., & Yaffe, K. (2018). Association of Mild Traumatic Brain Injury With and Without Loss of Consciousness With Dementia in US Military Veterans. *JAMA Neurology*, *75*(9), 1055–1061. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0815>

Bassett, S. S., Yousem, D. M., Cristinzio, C., Kusevic, I., Yassa, M. A., Caffo, B. S., & Zeger, S. L. (2006). Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain: a Journal of Neurology*, *129* (5), 1229–1239. <https://doi.org/10.1093/brain/awl089>

Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *11*(6), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>

Berti, V., Walters, M., Sterling, J., Quinn, C. G., Logue, M., Andrews, R., Matthews, D. C., Osorio, R. S., Pupi, A., Vallabhajosula, S., Isaacson, R. S., de Leon, M. J., & Mosconi, L. (2018). Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology*, *90*(20), e1789–e1798. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005527>

Bharadwaj, P., Wijesekara, N., Liyanapathirana, M., Newsholme, P., Ittner, L., Fraser, P., & Verdile, G. (2017). The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- β , Amylin, and Tau Proteins. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(2), 421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-161192>

Blomberg, M., Jensen, M., Basun, H., Lannfelt, L., & Wahlund, L. O. (2001). Cerebrospinal fluid tau levels increase with age in healthy individuals. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *12*(2), 127–132. <https://doi.org/10.1159/000051246>

Blurton-Jones, M., & Laferla, F. M. (2006). Pathways by which Abeta facilitates tau pathology. *Current Alzheimer Research*, *3*(5), 437–448. <https://doi.org/10.2174/156720506779025242>

Burkhard, P. R., Fournier, R., Mermillod, B., Krause, K. H., Bouras, C., & Irminger, I. (2004). Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 concentrations in healthy subjects: delineation of reference intervals and their limitations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *42*(4), 396–407. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.071>

Button, E. B., Robert, J., Caffrey, T. M., Fan, J., Zhao, W., & Wellington, C. L. (2019). HDL from an Alzheimer's disease perspective. *Current Opinion in Lipidology*, *30*(3), 224–234. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000604>

C

Chai, B., Gao, F., Wu, R., Dong, T., Gu, C., Lin, Q., & Zhang, Y. (2019). Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurology*, *19*(1), 284. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1500-6>

Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, *38*(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>

Chêne, G., Beiser, A., Au, R., Preis, S. R., Wolf, P. A., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2015). Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *11*(3), 310–320. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.10.005>

Cheng, Y. W., Chiu, M. J., Chen, Y. F., Cheng, T. W., Lai, Y. M., & Chen, T. F. (2020). The contribution of vascular risk factors in neurodegenerative disorders: from mild cognitive impairment to Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *12*(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00658-7>

CITA-Alzheimer. Recuperado de: <https://www.cita-alzheimer.org>

Counts, S. E., Ikonomic, M. D., Mercado, N., Vega, I. E., & Mufson, E. J. (2017). Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics: The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *14*(1), 35–53. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0481-z>

D

Dams-O'Connor, K., Guetta, G., Hahn-Ketter, A. E., & Fedor, A. (2016). Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: current knowledge and future directions. *Neurodegenerative Disease Management*, *6*(5), 417–429.

<https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0017>

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Disease Primers*, *1*, 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>

Dekhtyar, S., Marseglia, A., Xu, W., Darin-Mattsson, A., Wang, H. X., & Fratiglioni, L. (2019). Genetic risk of dementia mitigated by cognitive reserve: A cohort study. *Annals of Neurology*, *86*(1), 68–78. <https://doi.org/10.1002/ana.25501>

Dobarro, M., Gerenu, G., & Ramírez, M. J. (2013). Propranolol reduces cognitive deficits, amyloid and tau pathology in Alzheimer's transgenic mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(10), 2245–2257. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000631>

Duara, R., Loewenstein, D. A., Lizarraga, G., Adjouadi, M., Barker, W. W., Greig-Custo, M. T., Rosselli, M., Penate, A., Shea, Y. F., Behar, R., Ollarves, A., Robayo, C., Hanson, K., Marsiske, M., Burke, S., Ertekin-Taner, N., Vaillancourt, D., De Santi, S., Golde, T., & St, D. (2019). Effect of age, ethnicity, sex, cognitive status and APOE genotype on amyloid load and the threshold for amyloid positivity. *NeuroImage. Clinical*, *22*, 101800. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101800>

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A. A., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *12*(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>

E

Elman, J. A., Oh, H., Madison, C. M., Baker, S. L., Vogel, J. W., Marks, S. M., Crowley, S., O'Neil, J. P., & Jagust, W. J. (2014). Neural compensation in older people with brain amyloid- β deposition. *Nature Neuroscience*, *17*(10), 1316–1318.

<https://doi.org/10.1038/nn.3806>

Erickson, M. A., & Banks, W. A. (2013). Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 33(10), 1500–1513. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.135>

Estrada-Rodríguez, A.E., & Zomosa-Signoret, V.C. (2017). Papel de la agregación del péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Educación Bioquímica*, 36(1), 2-11.

Estrella-Castillo, D. F., & Gómez-de-Regil, L. (2019). Comparison of body mass index range criteria and their association with cognition, functioning and depression: a cross-sectional study in Mexican older adults. *BMC geriatrics*, 19(1), 339. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1363-0>

F Fann, J. R., Ribe, A. R., Pedersen, H. S., Fenger-Grøn, M., Christensen, J., Benros, M. E., & Vestergaard, M. (2018). Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, 5(5), 424–431. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30065-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30065-8)

Farrer ,L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, R., Myers, R.H., Pericak-Vance, M.A., Risch, N., & Van Duijn, C.M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16)1349-1356.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Freedman, V. A., Kasper, J. D., Spillman, B. C., & Plassman, B. L. (2018). Short-Term Changes in the Prevalence of Probable Dementia: An Analysis of the 2011-2015 National Health and Aging Trends Study. *Oxford Journals. The Journal of Gerontology. Series B*, 73(1), S48–S56. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx144>

G

Gallagher, D., Visser, M., Sepúlveda, D., Pierson, R. N., Harris, T., & Heymsfield, S. B. (1996). How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups?. *American Journal of Epidemiology*, *143*(3), 228–239.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008733>

Glodzik, L., Pirraglia, E., Brys, M., de Santi, S., Mosconi, L., Rich, K. E., Switalski, R., Saint Louis, L., Sadowski, M. J., Martiniuk, F., Mehta, P., Pratico, D., Zinkowski, R. P., Blennow, K., & de Leon, M. J. (2009). The effects of normal aging and ApoE genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *30*(5), 672–681.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.019>

Glodzik, L., Rusinek, H., Pirraglia, E., McHugh, P., Tsui, W., Williams, S., Cummings, M., Li, Y., Rich, K., Randall, C., Mosconi, L., Osorio, R., Murray, J., Zetterberg, H., Blennow, K., & de Leon, M. (2014). Blood pressure decrease correlates with tau pathology and memory decline in hypertensive elderly. *Neurobiology of Aging*, *35*(1), 64–71.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.011>

Glodzik, L., Rusinek, H., Kamer, A., Pirraglia, E., Tsui, W., Mosconi, L., Li, Y., McHugh, P., Murray, J., Williams, S., Osorio, R. S., Randall, C., Butler, T., Deshpande, A., Vallabhajolusa, S., & de Leon, M. (2016). Effects of vascular risk factors, statins, and antihypertensive drugs on PiB deposition in cognitively normal subjects. *Alzheimer's & Dementia*, *2*, 95–104.

<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.02.007>

Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*, *314*(5800), 777–781. <https://doi.org/10.1126/science.1132814>

Goldman, J. S., Hahn, S. E., Catania, J. W., LaRusse-Eckert, S., Butson, M. B., Rumbaugh, M., Strecker, M. N., Roberts, J. S., Burke, W., Mayeux, R., Bird, T., & American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors (2011). Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in Medicine*, *13*(6), 597–605.

<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821d69b8>

Goonesequera, S., Li, S., Weuve, J., & Blacker, D. (2012). "Obesity." *The AlzRisk Database*. Alzheimer Research Forum. Disponible en: <http://www.alzrisk.org>. Acceso [Julio, 2020]

Grimmer, T., Riemenschneider, M., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Shiga, T., Wester, H. J., Kurz, A., & Drzezga, A. (2009). Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biological Psychiatry*, 65(11), 927–934. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.027>

Guallar-Castillón, P., Gil-Montero, M., León-Muñoz, L. M., Graciani, A., Bayán-Bravo, A., Taboada, J. M., Banegas, J. R., & Rodríguez-Artalejo, F. (2012). Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Revista Española de Cardiología*, 65 (6)551-558.

Gudala, K., Bansal, D., Schifano, F., & Bhansal, A. (2013). Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(6):640–650. doi:10.1111/jdi.12087

Gustafson, D. R., & Luchsinger, J. A. (2013). High adiposity: risk factor for dementia and Alzheimer's disease?. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(6), 57. <https://doi.org/10.1186/alzrt221>

H

Hajjar, I., Brown, L., Mack, W. J., & Chui, H. (2012). Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Archives of Neurology*, 69(12), 1632–1638.

<https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1010>

Han, G., Maruta, M., Ikeda, Y., Ishikawa, T., Tanaka, H., Koyama, A., Fukuhara, R., Boku, S., Takebayashi, M., & Tabira, T. (2020). Relationship between Performance on the Mini-Mental State Examination Sub-Items and Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1537. <https://doi.org/10.3390/jcm9051537>

Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(3), 645–665. <https://doi.org/10.3233/JAD-160907>

Hanseeuw, B. J., Betensky, R. A., Jacobs, H., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Becker, J. A., Cosio, D., Farrell, M., Quiroz, Y. T., Mormino, E. C., Buckley, R. F., Papp, K. V., Amariglio, R. A., Dewachter, I., Ivanoiu, A., Huijbers, W., Hedden, T., Marshall, G. A., Chhatwal, J. P., Rentz, D. M., Sperling, R.A., Johnson, K. (2019). Association of Amyloid and Tau With Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. *JAMA Neurology*, *76*(8), 915–924. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>

Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>

Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184–185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>

Hayes, J. P., Moody, J. N., Roca, J. G., Hayes, S. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Body mass index is associated with smaller medial temporal lobe volume in those at risk for Alzheimer's disease. *NeuroImage. Clinical*, *25*, 102156. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102156>

Hebert, L. E., Scherr, P. A., McCann, J. J., Beckett, L. A., & Evans, D. A. (2001). Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men?. *American Journal of Epidemiology*, *153*(2), 132–136. <https://doi.org/10.1093/aje/153.2.132>

Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, *80*(19), 1778–1783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828726f5>

Heiat, A., Vaccarino, V., & Krumholz, H. M. (2001). An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, *161*(9), 1194–1203. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.9.1194>

Hu, N., Gao, L., Jiang, Y., Wei, S., Shang, S., Chen, C., Dang, L., Wang, J., Huo, K., Deng, M., Wang, J., & Qu, Q. (2020). The relationship between blood lipids and plasma amyloid beta is depend on blood pressure: a population-based cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*, *19*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-1191-4>

Hughes, T. M., & Sink, K. M. (2016). Hypertension and Its Role in Cognitive Function: Current Evidence and Challenges for the Future. *American Journal of Hypertension*, 29(2), 149–157. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv180>

Iadecola, C., & Gottesman, R. F. (2019). Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circulation Research*, 124(7), 1025–1044. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313260>

Iqbal, G., Braidy, N., & Ahmed, T. (2020). Blood-Based Biomarkers for Predictive Diagnosis of Cognitive Impairment in a Pakistani Population. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 223. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00223>

Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)

Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>

Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 12(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)

Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Mielke, M. M., Lowe, V., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Machulda, M. M., Gregg, B. E., Pankratz, V. S., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2015). Age, Sex, and APOE ϵ 4 Effects on Memory, Brain Structure, and β -Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurology*, 72(5), 511–519. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4821>

Janelidze, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Palmqvist, S., Vanderstichele, H., Lindberg, O., van Westen, D., Stomrud, E., Minthon, L., Blennow, K., Swedish BioFINDER study group, & Hansson, O. (2016). CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(3), 154–165. <https://doi.org/10.1002/acn3.274>

Jeong, W., Lee, H., Cho, S., & Seo, J. (2019). ApoE4-Induced Cholesterol Dysregulation and Its Brain Cell Type-Specific Implications in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecules and Cells*, 42(11), 739–746. <https://doi.org/10.14348/molcells.2019.0200>

Jochemsen, H. M., Teunissen, C. E., Ashby, E. L., van der Flier, W. M., Jones, R. E., Geerlings, M. I., Scheltens, P., Kehoe, P. G., & Muller, M. (2014). The association of angiotensin-converting enzyme with biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(3), 27. <https://doi.org/10.1186/alzrt257>

K

Kasper, J. D., Freedman, V. A., Spillman, B. C., & Wolff, J. L. (2015). The Disproportionate Impact Of Dementia On Family And Unpaid Caregiving To Older Adults. *Health Affairs (Project Hope)*, 34(10), 1642–1649.

<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.0536>

Knopman, D. S., & Roberts, R. (2010). Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(3), 699–709. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091555>

Koran, M., Wagener, M., Hohman, T. J., & Alzheimer's Neuroimaging Initiative (2017). Sex differences in the association between AD biomarkers and cognitive decline. *Brain Imaging and Behavior*, 11(1), 205–213. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9523-8>

Koychev, I., Vaci, N., Bilgel, M., An, Y., Muniz, G. T., Wong, D. F., Gallacher, J., Mogekhar, A., Albert, M., & Resnick, S. M. (2020). Prediction of rapid amyloid and phosphorylated-Tau accumulation in cognitively healthy individuals. *Alzheimer's & Dementia*, 12(1), e12019. <https://doi.org/10.1002/dad2.12019>

Kraepelin, E. (1910) *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth, Leipzig:593-632.

L Lambert, J. C., Dallongeville, J., Ellis, K. A., Schraen-Maschke, S., Lui, J., Laws, S., Dumont, J., Richard, F., Cottel, D., Berr, C., Ames, D., Masters, C. L., Rowe, C. C., Szoeki, C., Tzourio, C., Dartigues, J. F., Buée, L., Martins, R., & Amouyel, P. (2011). Association of plasma A β peptides with blood pressure in the elderly. *PloS One*, 6(4), e18536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018536>

Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2017). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>

Langa, K. M., Larson, E. B., Crimmins, E. M., Faul, J. D., Levine, D. A., Kabeto, M. U., & Weir, D. R. (2017). A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Medicine*, 177(1), 51–58. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6807>

Langbaum, J. B., Chen, K., Launer, L. J., Fleisher, A. S., Lee, W., Liu, X., Protas, H. D., Reeder, S. A., Bandy, D., Yu, M., Caselli, R. J., & Reiman, E. M. (2012). Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 827.e11–827.e8.27E19. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.020>

Lee, J., Cho, H., Jeon, S., Kim, H. J., Kim, Y. J., Lee, J., Kim, S. T., Lee, J. M., Chin, J., Lockhart, S. N., Lee, A. Y., Na, D. L., & Seo, S. W. (2018). Sex-Related Reserve Hypothesis in Alzheimer's Disease: Changes in Cortical Thickness with a Five-Year Longitudinal Follow-Up. *Journal of Alzheimer's Disease*, *65*(2), 641–649. <https://doi.org/10.3233/JAD-180049>

Lee, J. C., Kim, S. J., Hong, S., & Kim, Y. (2019). Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine*, *51*(5), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0250-2>

Legdeur, N., van der Lee, S. J., de Wilde, M., van der Lei, J., Muller, M., Maier, A. B., & Visser, P. J. (2019). The association of vascular disorders with incident dementia in different age groups. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0496-x>

Lewczuk, P., Esselmann, H., Bibl, M., Beck, G., Maler, J. M., Otto, M., Kornhuber, J., & Wiltfang, J. (2004). Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease: original data and review of the literature. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, *23*(1-2), 115–122. <https://doi.org/10.1385/JMN:23:1-2:115>

Li, Y., Li, Y., Li, X., Zhang, S., Zhao, J., Zhu, X., & Tian, G. (2017). Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. *PLoS One*, *12*(1), e0169650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169650>

LoBue, C., Wadsworth, H., Wilmoth, K., Clem, M., Hart, J., Jr, Womack, K. B., Didehbani, N., Lacritz, L. H., Rossetti, H. C., & Cullum, C. M. (2017). Traumatic brain injury history is associated with earlier age of onset of Alzheimer disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *31*(1), 85–98. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1257069>

Lott, I. T., & Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *The Lancet. Neurology*, *9*(6), 623–633. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70112-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70112-5)

Lourida, I., Hannon, E., Littlejohns, T. J., Langa, K. M., Hyppönen, E., Kuzma, E., & Llewellyn, D. J. (2019). Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia. *JAMA*, *322*(5), 430–437. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9879>

Loy, C. T., Schofield, P. R., Turner, A. M., & Kwok, J. B. (2014). Genetics of dementia. *The Lancet*, 383(9919), 828–840. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3)

Luchsinger, J. A., & Mayeux, R. (2007). Adiposity and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 127–134. <https://doi.org/10.2174/156720507780362100>

Luchsinger, J. A., Patel, B., Tang, M. X., Schupf, N., & Mayeux, R. (2007). Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Archives of Neurology*, 64(3), 392–398. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.3.392>

Luchsinger, J. A., & Gustafson, D. R. (2009). Adiposity and Alzheimer's disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(1), 15–21. doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831c8c71

M

Mahley R. W. (2016). Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of Molecular Medicine*, 94(7), 739–746. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1427-y>

Marasco R. A. (2020). Current and evolving treatment strategies for the Alzheimer disease continuum. *The American Journal of Managed Care*, 26 (8), S167–S176. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88481>

Marcum, Z. A., Walker, R., Bobb, J. F., Sin, M. K., Gray, S. L., Bowen, J. D., McCormick, W., McCurry, S. M., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2018). Serum Cholesterol and Incident Alzheimer's Disease: Findings from the Adult Changes in Thought Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(12), 2344–2352. <https://doi.org/10.1111/jgs.15581>

Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>

Mathew, A., Yoshida, Y., Maekawa, T., & Kumar, D. S. (2011). Alzheimer's disease: cholesterol a menace?. *Brain Research Bulletin*, 86(1-2), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.06.006>

Mattsson, N., Groot, C., Jansen, W. J., Landau, S. M., Villemagne, V. L., Engelborghs, S., Mintun, M. M., Lleo, A., Molinuevo, J. L., Jagust, W. J., Frisoni, G. B., Ivanoiu, A., Chételat, G., Resende de Oliveira, C., Rodrigue, K. M., Kornhuber, J., Wallin, A., Klimkiewicz-Mrowiec, A., Kandimalla, R., Popp, J., ... Ossenkoppele, R. (2018a). Prevalence of the apolipoprotein E ϵ 4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(7), 913–924. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.009>

Mattsson, N., Eriksson, O., Lindberg, O., Schöll, M., Lampinen, B., Nilsson, M., Insel, P. S., Lautner, R., Strandberg, O., van Westen, D., Zetterberg, H., Blennow, K., Palmqvist, S., Stomrud, E., & Hansson, O. (2018b). Effects of APOE ϵ 4 on neuroimaging, cerebrospinal fluid biomarkers, and cognition in prodromal Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 71, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.003>

Matyas, N., Keser Aschenberger, F., Wagner, G., Teufer, B., Auer, S., Gisinger, C., Kil, M., Klerings, I., & Gartlehner, G. (2019). Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia: a systematic review and overview of systematic reviews. *BMJ Open*, 9(7), e027719. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027719>

Maurar, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet Department of Medical History*, 349 (9064), 1546-1549.

Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a006239. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>

McDowell, I., Xi, G., Lindsay, J., & Tierney, M. (2007). Mapping the connections between education and dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 127–141. <https://doi.org/10.1080/13803390600582420>

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

MSCBS. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019). *Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)*. Recuperado de:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf

Moroney, J. T., Tang, M. X., Berglund, L., Small, S., Merchant, C., Bell, K., Stern, Y., & Mayeux, R. (1999). Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA*, *282*(3), 254–260. <https://doi.org/10.1001/jama.282.3.254>

Morris J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, *43*(11), 2412–2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>

Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of Neurology*, *67*(1), 122–131. <https://doi.org/10.1002/ana.21843>

Mosca, L., Barrett-Connor, E., & Wenger, N. K. (2011). Sex/Gender Differences in Cardiovascular Disease Prevention What a Difference a Decade Makes. *Circulation*, *124*(19), 2145–2154. [doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968792](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968792).

Musiek, E. S., & Holtzman, D. M. (2015). Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nature Neuroscience*, *18*(6), 800–806. <https://doi.org/10.1038/nn.4018>

N

Nagai, M., Hoshida, S., & Kario, K. (2010). Hypertension and dementia. *American Journal of Hypertension*, *23*(2), 116–124. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.212>

Nägga, K., Gustavsson, A. M., Stomrud, E., Lindqvist, D., van Westen, D., Blennow, K., Zetterberg, H., Melander, O., & Hansson, O. (2018). Increased midlife triglycerides predict brain β -amyloid and tau pathology 20 years later. *Neurology*, *90*(1), e73–e81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004749>

Nakamura, T., Kawarabayashi, T., Seino, Y., Hirohata, M., Nakahata, N., Narita, S., Itoh, K., Nakaji, S., & Shoji, M. (2018). Aging and APOE- ϵ 4 are determinative factors of plasma A β 42 levels. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(10), 1184–1191. <https://doi.org/10.1002/acn3.635>

Nation, D. A., Edland, S. D., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Delano-Wood, L., Peskind, E. R., Quinn, J. F., & Galasko, D. R. (2013). Pulse pressure is associated with Alzheimer biomarkers in cognitively normal older adults. *Neurology*, 81(23), 2024–2027. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436935.47657.78>

NDSS. National Down Syndrome Society. Alzheimer's Disease and Down Syndrome(2020). Recuperado de: <https://www.ndss.org/resources/alzheimers/>

Nebel, R. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Gallagher, A., Goldstein, J. M., Kantarci, K., Mallampalli, M. P., Mormino, E. C., Scott, L., Yu, W. H., Maki, P. M., & Mielke, M. M. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(9), 1171–1183. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.008>

Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A., Abner, E. L., Smith, C. D., Van Eldik, L. J., Kryscio, R. J., & Scheff, S. W. (2011). Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathologica*, 121(5), 571–587. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0826-y>

NIA. National Institute on Aging. (2019). Recuperado de: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers>

NIH Publication. (2019). Alzheimer's Disease Fact Sheet No. 19-AG-6423 May 2019. Recuperado de: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>.

NINDS. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2019). Recuperado de: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Alzheimers-Disease-Information-Page>

Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet. Neurology*, 13(8), 788–794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)

Nutaitis, A. C., Tharwani, S. D., Serra, M. C., Goldstein, F. C., Zhao, L., Sher, S. S., Verble, D. D., & Wharton, W. (2019). Diet as a Risk Factor for Cognitive Decline in African Americans and Caucasians with a Parental History of Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Pilot Study Dietary Patterns. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(1), 50–55. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.44>

OOMS. Organización Mundial de la Salud. (2019). Demencia. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Osakidetza. (2018). Encuesta Vasca de Salud (ESCAV). Recuperado de: <https://www.euskadi.eus/informacion/publicaciones-encuesta-salud-2018/web01-a3osag17/es/>

Oveisgharan, S., Arvanitakis, Z., Yu, L., Farfel, J., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2018). Sex differences in Alzheimer's disease and common neuropathologies of aging. *Acta Neuropathologica*, 136(6), 887–900. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1920-1>

PPatterson, B. W., Elbert, D. L., Mawuenyega, K. G., Kasten, T., Ovod, V., Ma, S., Xiong, C., Chott, R., Yarasheski, K., Sigurdson, W., Zhang, L., Goate, A., Benzinger, T., Morris, J. C., Holtzman, D., & Bateman, R. J. (2015). Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics. *Annals of Neurology*, 78(3), 439–453. <https://doi.org/10.1002/ana.24454>

Peloso, G. M., Beiser, A. S., Satizabal, C. L., Xanthakis, V., Vasan, R. S., Pase, M. P., Destefena, A. L., & Seshdri, S. (2020). Cardiovascular health, genetic risk, and risk of dementia in the Framingham Heart Study. *Neurology*. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010306>

Perkins, P., Annegers, J. F., Doody, R. S., Cooke, N., Aday, L., & Vernon, S. W. (1997). Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees. *Neurology*, 49(1), 44–50. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.44>

Peskind, E. R., Li, G., Shofer, J., Quinn, J. F., Kaye, J. A., Clark, C. M., Farlow, M. R., DeCarli, C., Raskind, M. A., Schellenberg, G. D., Lee, V. M., & Galasko, D. R. (2006). Age and apolipoprotein E4 allele effects on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in adults with normal cognition. *Archives of Neurology*, *63*(7), 936–939. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.7.936>

Picone, P., Nuzzo, D., Giacomazza, D., & Di Carlo, M. (2020). β -Amyloid Peptide: the Cell Compartment Multi-faceted Interaction in Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, *37*(2), 250–263. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00116-9>

Poirier, J. (2004). Apolipoprotein E, cholesterol transport and synthesis in sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *26*(3), 355-361. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.003

Pool, L. R., Weuve, J., Wilson, R. S., Bültmann, U., Evans, D. A., & Mendes de Leon, C. F. (2016). Occupational cognitive requirements and late-life cognitive aging. *Neurology*, *86*(15), 1386–1392. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002569>

Power, M. C., Weuve, J., Gagne, J. J., McQueen, M. B., Viswanathan, A., & Blacker, D. (2011). The Association Between Blood Pressure and Incident Alzheimer Disease A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology*, *22* (5), 646- 659. doi: 10.1097/EDE.0b013e31822708b5

Prema, M. (2012). Trial effect: the road from efficacy to effectiveness. *Clinical Investigation*, *2*(5), 443-445.

Prince, J. A., Zetterberg, H., Andreasen, N., Marcusson, J., & Blennow, K. (2004). APOE epsilon4 allele is associated with reduced cerebrospinal fluid levels of Abeta42. *Neurology*, *62*(11), 2116–2118. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000128088.08695.05>

R

Racine, A. M., Kosciak, R. L., Nicholas, C. R., Clark, L. R., Okonkwo, O. C., Oh, J. M., Hillmer, A. T., Murali, D., Barnhart, T. E., Betthausen, T. J., Gallagher, C. L., Rowley, H. A., Dowling, N. M., Asthana, S., Bendlin, B. B., Blennow, K., Zetterberg, H., Carlsson, C. M., Christian, B. T., & Johnson, S. C. (2016). Cerebrospinal fluid ratios with A β 42 predict preclinical brain β -amyloid accumulation. *Alzheimer's & Dementia*, *2*, 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.11.006>

Rad, S. K., Arya, A., Karimian, H., Madhavan, P., Rizwan, F., Koshy, S., & Prabhu, G. (2018). Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 3999–4021. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S173970>

Rajan, K. B., Barnes, L. L., Wilson, R. S., McAninch, E. A., Weuve, J., Sighoko, D., & Evans, D. A. (2017). Racial Differences in the Association Between Apolipoprotein E Risk Alleles and Overall and Total Cardiovascular Mortality Over 18 Years. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(11), 2425–2430. <https://doi.org/10.1111/jgs.15059>

Regalado, P.J., Azpiazu, P., Sánchez-Guerra, M., & Almenar, C. (2009). Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 44(2):98-105

Reed, B., Villeneuve, S., Mack, W., DeCarli, C., Chui, H. C., & Jagust, W. (2014). Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurology*, 71(2), 195–200. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5390>

Rorbach-Dolata, A., & Piwowar, A. (2019). Neurometabolic Evidence Supporting the Hypothesis of Increased Incidence of Type 3 Diabetes Mellitus in the 21st Century. *BioMed Research International*, 2019, 1435276. <https://doi.org/10.1155/2019/1435276>

Robinson, M., Lee, B. Y., & Hane, F. T. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2), 317–330. <https://doi.org/10.3233/JAD-161149>

Rodrigue, K. M., Rieck, J. R., Kennedy, K. M., Devous, M. D., Sr, Diaz-Arrastia, R., & Park, D. C. (2013). Risk factors for β -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurology*, 70(5), 600–606. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1342>

Sabia, S., Fayosse, A., Dumurgier, J., Schnitzler, A., Empana, J. P., Ebmeier, K. P., Dugravot, A., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2019). Association of ideal cardiovascular health at age 50 with incidence of dementia: 25 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*, 366, l4414. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4414>

Sáez, T., Suárez, C., Blanco, F., & Gabriel, R. (1998). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Revista Española de Cardiología*, *51*, 864-873.

Sajeev, G., Weuve, J., McQueen, M.B., & Blacker, D. (2012). "Diabetes." *The AlzRisk Database*. Alzheimer Research Forum. Disponible en: <http://www.alzrisk.org>. Acceso [Julio, 2020]

Sando, S. B., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L. R., Lydersen, S., & Aasly, J. (2008). Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(11), 1156–1162. <https://doi.org/10.1002/gps.2043>

Schaffert, J., LoBue, C., White, C. L., Chiang, H. S., Didehbani, N., Lacritz, L., Rossetti, H., Dieppa, M., Hart, J., & Cullum, C. M. (2018). Traumatic brain injury history is associated with an earlier age of dementia onset in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *32*(4), 410–416. <https://doi.org/10.1037/neu0000423>

Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet*, *388*(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)

Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T., Xiong, C., Fagan, A. M., & Bateman, R. J. (2019). High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, *93*(17), e1647–e1659. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008081>

Schupf, N., Tang, M. X., Fukuyama, H., Manly, J., Andrews, H., Mehta, P., Ravetch, J., & Mayeux, R. (2008). Peripheral Abeta subspecies as risk biomarkers of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(37), 14052–14057. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805902105>

Shah, N. S., Vidal, J. S., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G. W., Tilley, C., DeMattos, R. B., Tracy, R. P., White, L. R., & Launer, L. J. (2012). Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*, *59*(4), 780–786. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962>

Shepardson, N. E., Shankar, G. M., & Selkoe, D. J. (2011). Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Archives of Neurology*, *68*(10), 1239–1244. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.203>

Shinohara, M., Sato, N., Shimamura, M., Kurinami, H., Hamasaki, T., Chatterjee, A., Rakugi, H., & Morishita, R. (2014). Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 71. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00071>

Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*. 2005 Dec;*4*(12):841-52. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70248-9. Erratum in: *Lancet Neurology*. 2006 Jan;*5*(1):21. PMID: 16297842.

Shoji, M., Matsubara, E., Kanai, M., Watanabe, M., Nakamura, T., Tomidokoro, Y., Shizuka, M., Wakabayashi, K., Igeta, Y., Ikeda, Y., Mizushima, K., Amari, M., Ishiguro, K., Kawarabayashi, T., Harigaya, Y., Okamoto, K., & Hirai, S. (1998). Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *158*(2), 134–140. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00122-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00122-1)

Shoji, M., Kanai, M., Matsubara, E., Tomidokoro, Y., Shizuka, M., Ikeda, Y., Ikeda, M., Harigaya, Y., Okamoto, K., & Hirai, S. (2001). The levels of cerebrospinal fluid Abeta40 and Abeta42(43) are regulated age-dependently. *Neurobiology of Aging*, *22*(2), 209–215. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00229-3](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00229-3)

Sierra C. (2020). Hypertension and the risk of dementia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *7*, 5. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00005>

Silva, M., Loures, C., Alves, L., de Souza, L. C., Borges, K., & Carvalho, M. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, *26*(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>

Sjögren, M., Vanderstichele, H., Agren, H., Zachrisson, O., Edsby, M., Wikkelso, C., Skoog, I., Wallin, A., Wahlund, L. O., Marcusson, J., Nägga, K., Andreasen, N., Davidsson, P., Vanmechelen, E., & Blennow, K. (2001). Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clinical Chemistry*, *47*(10), 1776–1781.

Skoog, I., & Gustafson, D. (2006). Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurological Research*, 28(6), 605–611. <https://doi.org/10.1179/016164106X130506>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

Sperling, R. A., Donohue, M. C., Raman, R., Sun, C. K., Yaari, R., Holdridge, K., Siemers, E., Johnson, K. A., Aisen, P. S., & A4 Study Team (2020). Association of Factors With Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. *JAMA Neurology*, 77(6), 735–745. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0387>

Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., du Lac, S., Ghosh, A., & Spitzer, N. C. (2008). 3rd. ed. *Fundamental Neuroscience*. (1062-1063). Academic Press.

Stewart, A.D., Marfell-Jones, M., Olds, T. & Hans De Ridde, J. (2011). International Standards for Anthropometric Assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry.

St-Onge, M. P., & Gallagher, D. (2010). Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation?. *Nutrition*, 26(2), 152–155. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.004>

Steenland, K., Goldstein, F. C., Levey, A., & Wharton, W. (2016). A Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Incidence and Prevalence Comparing African-Americans and Caucasians. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(1), 71–76. <https://doi.org/10.3233/JAD-150778>

Sullivan, K. J., Dodge, H. H., Hughes, T. F., Chang, C. H., Zhu, X., Liu, A., & Ganguli, M. (2019). Declining Incident Dementia Rates Across Four Population-Based Birth Cohorts. *The Journal of Gerontology. Series*, 74(9), 1439–1445. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly236>

Sunderland, T., Mirza, N., Putnam, K. T., Linker, G., Bhupali, D., Durham, R., Soares, H., Kimmel, L., Friedman, D., Bergeson, J., Csako, G., Levy, J. A., Bartko, J. J., & Cohen, R. M. (2004). Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biological Psychiatry*, *56*(9), 670–676. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.021>

Sundermann, E. E., Panizzon, M. S., Chen, X., Andrews, M., Galasko, D., Banks, S. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Sex differences in Alzheimer's-related Tau biomarkers and a mediating effect of testosterone. *Biology of Sex Differences*, *11*(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00310-x>

T

Tang, M. X., Stern, Y., Marder, K., Bell, K., Gurland, B., Lantigua, R., Andrews, H., Feng, L., Tycko, B., & Mayeux, R. (1998). The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *JAMA*, *279*(10), 751–755.

<https://doi.org/10.1001/jama.279.10.751>

Toledo, J. B., Zetterberg, H., van Harten, A. C., Glodzik, L., Martinez-Lage, P., Bocchio-Chiavetto, L., Rami, L., Hansson, O., Sperling, R., Engelborghs, S., Osorio, R. S., Vanderstichele, H., Vandijck, M., Hampel, H., Teipl, S., Moghekar, A., Albert, M., Hu, W. T., Monge Argilés, J. A., Gorostidi, A., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker in cognitively normal subjects. *Brain: a Journal of Neurology*, *138*(9), 2701–2715. <https://doi.org/10.1093/brain/awv199>

U

Uchoa, M. F., Moser, V. A., & Pike, C. J. (2016). Interactions between inflammation, sex steroids, and Alzheimer's disease risk factors. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *43*, 60–82. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.09.001>

UNESCO. Instituto de estadística de la UNESCO (2011). *Clasificación Internacional Normalizada de la Educación (2011)*. Recuperado de: <http://uis.unesco.org/sites/default/files/documents/isced-2011-sp.pdf>

V

Van der Ende, M. Y., Hartman, M. H., Hagemeyer, Y., Meems, L. M., de Vries, H. S., Stolk, R. P., de Boer, R. A., Sijtsma, A., van der Meer, P., Rienstra, M., & van der Harst, P. (2017). The Lifelines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *International Journal of Cardiology*, *228*, 495–500. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.061>

Vargas-González, J. C., & Hachinski, V. (2020). Insidious Cerebrovascular Disease-The Uncool Iceberg. *JAMA Neurology*, *77*(2), 155–156. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3933>

Vergheze, P. B., Castellano, J. M., & Holtzman, D. M. (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *The Lancet. Neurology*, *10*(3), 241–252. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70325-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70325-2)

Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chételat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoeke, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ames, D., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, *69*(1), 181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>

Vitali, C., Wellington, C. L., & Calabresi, L. (2014). HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovascular Research*, *103*(3), 405–413. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu148>

Vos, S. J., Xiong, C., Visser, P. J., Jasielec, M. S., Hassenstab, J., Grant, E. A., Cairns, N. J., Morris, J. C., Holtzman, D. M., & Fagan, A. M. (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *The Lancet. Neurology*, *12*(10), 957–965. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70194-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70194-7)

W

Wakabayashi I. (2017). Gender differences in cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease and those with type 2 diabetes. *Journal of Thoracic Disease*, *9*(5):E503-E506. doi: 10.21037/jtd.2017.04.30

Walters, M.J., Sterling, J., Quinn, C., et al. (2018). Associations of lifestyle and vascular risk factors with Alzheimer's brain biomarker changes during middle age: a 3-year longitudinal study in the broader New York City area. *BMJ Open*, 8:e023664. doi:10.1136/bmjopen-2018-023664

Wang, J., Ho, L., Chen, L., Zhao, Z., Zhao, W., Qian, X., Humala, N., Seror, I., Bartholomew, S., Rosendorff, C., & Pasinetti, G. M. (2007). Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(11), 3393–3402. <https://doi.org/10.1172/JCI31547>

Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(1), 5–21. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>

Wahrle, S., Das, P., Nyborg, A. C., McLendon, C., Shoji, M., Kawarabayashi, T., Younkin, L. H., Younkin, S. G., & Golde, T. E. (2002). Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiology of Disease*, 9(1), 11–23. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0470>

Weston, P., Nicholas, J. M., Henley, S., Liang, Y., Macpherson, K., Donnachie, E., Schott, J. M., Rossor, M. N., Crutch, S. J., Butler, C. R., Zeman, A. Z., & Fox, N. C. (2018). Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 123–132. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30434-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30434-9)

WHO. World Health Organization. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Recuperado de: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/

WHO. World Health Organization. (2017). Cardiovascular diseases (CVDs). Recuperado de: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

WHO. World Health Organization. (2019). Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva. Recuperado de: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/

Wiesmann, M., Kiliaan, A. J., & Claassen, J. A. (2013). Vascular aspects of cognitive impairment and dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 33(11), 1696–1706. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.159>

Wu, Y., Wang, Z., Jia, X., Zhang, H., Zhang, H., Li, J., & Zhang, K. (2019). Prediction of Alzheimer's disease with serum lipid levels in Asian individuals: a meta-analysis. *Biomarkers*, 24 (4), 341-351. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1571633>

X

Xiong, C.; Jasielec, M. S., Weng, H., Fagan, A. M., Benzinger, T. L. S., Head, D., Hassenstab, J., Grant, E., Sutphen, C. L., Buckles, V., Moulder, K. L., & Morris, J. C. (2016). Longitudinal relationships among biomarkers for Alzheimer disease in the Adult Children Study. *Neurology*, 86 1499-1506

Y

Yang, Y. H., Roe, C. M., & Morris, J. C. (2011). Relationship between late-life hypertension, blood pressure, and Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(6), 457–462. <https://doi.org/10.1177/1533317511421779>

Yu, J-T., Xu, W., Tan, C-C-, Andrieu, S., Suckling, J., Evangelou, E., Pan, A., Zhang, C., Jia, J., Feng, L., Kua, e-H., Wang, Y-J., Wang, H-F., Tan, M-S., Li, J-Q., Hou, X-H., Wan, Y., Tan, L., Mok, V., Tan, L., Don, Q., Touchon, J., Serge, G., Aisen, P. S., & Vellas. B. (2020). Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1–9. doi:10.1136/jnnp-2019-321913

Z

Zamboni, M., Mazzali, G., Zoico, E., Harris, T. B., Meigs, J. B., Di Francesco, V., Fantin, F., Bissoli, L., & Bosello, O. (2005). Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *International Journal of Obesity*, *29*(9), 1011–1029. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803005>

Zhou, Z., Liang, Y., Zhang, X., Xu, J., Lin, J., Zhang, R., Kang, K., Liu, C., Zhao, C., & Zhao, M. (2020). Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00005>

8. Anexos

8. Anexos

ANEXO I: Certificado de aceptación del proyecto por parte del Comité Ético de investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL ÁREA SANITARIA DE GIPUZKOA

D. JOSÉ IGNACIO EMPARANZA KNÖRR, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA

Que este Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha recibido el Estudio titulado:

“Caracterización de la enfermedad de Alzheimer pre-clínica y prodrómica. estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de Alzheimer”

Una vez evaluado este Comité decide Aprobado, pendiente de que en el Consentimiento Informado se añada un punto en el que se indique que se va a realizar una punción lumbar.

Una vez evaluado este Comité decide aprobar el mismo.

Lo que firmo en San Sebastián, a 20 de Octubre 2010

Fdo: Nerea Egüés
Secretaria del CEIC del
Área Sanitaria de Gipuzkoa

ANEXO II: Consentimiento informado del proyecto

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FORMAR PARTE EN EL PGA

Investigador/Responsable clínico: Dr. Pablo Martínez-Lage.

TÍTULO DEL PROYECTO: Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

He leído la información escrita en el documento "*Información al Voluntario*" o me ha sido leída adecuadamente. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en el mismo han sido contestadas.

Marque uno de los siguientes:

- He leído toda la información contenida en el documento "*Información al Voluntario*".
- La información contenida en el documento "*Información al Voluntario*" me ha sido leída por _____

Todas las preguntas que me surgieron fueron contestadas por: _____

Autorizo el uso y difusión de mis respuestas a las entidades mencionadas y para los fines indicados en el documento "*Información al Voluntario*".

La firma de este consentimiento no implica la renuncia a ningún derecho legal.

Acepto, de forma voluntaria, participar en este estudio de investigación coordinado por Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

Entiendo que tengo derecho, y se me dará, una copia de este "*Consentimiento Informado*".

Presto libremente mi conformidad para participar en el Programa de Investigación, en las siguientes condiciones:

- Doy mi consentimiento para que mis DATOS CLÍNICOS sean utilizados para investigación.
- Dono mis MUESTRAS DE SANGRE y doy el consentimiento para que sean utilizadas en investigación.
- Doy mi consentimiento para que se me realicen estudios de RESONANCIA MAGNÉTICA con fines de investigación.
- Doy mi consentimiento para que se me realicen estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) con fines de investigación.

He sido informado de los objetivos y posibles beneficios, para la investigación de la realización de una punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo. Se me han descrito los posibles riesgos asociados al procedimiento y:

- Doy mi consentimiento para la realización de una punción lumbar y dono mi muestra de LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO y doy consentimiento, para que sea utilizada en investigación.
- NO doy mi consentimiento para la realización de una punción lumbar.

Nombre y apellidos del Voluntario:

Investigador:

Firma del Voluntario:

Firma del Investigador:

Fecha: ____ / ____ / ____

Fecha: ____ / ____ / ____

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Investigador/Responsable clínico: Dr. Pablo Martínez-Lage.

TÍTULO DEL PROYECTO: Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

Yo _____ con DNI _____ declaro bajo mi responsabilidad que he leído el documento "Información al Voluntario" y se me ha hecho entrega de una copia. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por mi participación en el estudio.

Por la presente, afirmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud, derivada de los análisis que se realicen sobre las muestras biológicas que he donado.

YO SOLICITO INFORMACION

YO **NO** QUIERO RECIBIR INFORMACIÓN

Si hubiera excedente de la muestra, afirmo haber sido advertido sobre las opciones de destino al finalizar el proyecto de investigación. En este sentido:

SOLICITO LA DESTRUCCIÓN DE LA MUESTRA EXCEDENTE

NO SOLICITO LA DESTRUCCIÓN DE LA MUESTRA EXCEDENTE

Fecha: ____ / ____ / ____

Firma del Voluntario: _____

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha: ____ / ____ / ____

Firma: _____

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN DE MUESTRAS AL BIOBANCO BIODONOSTIA
PARA LA INVESTIGACIÓN**

Investigador/Responsable clínico: Dr. Pablo Martínez-Lage.

TÍTULO DEL PROYECTO: Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

Yo _____ con DNI _____, por la presente, afirmo haber obtenido información adecuada sobre la posibilidad de transferir y almacenar la muestra junto con la información clínica relacionada al Biobanco. Por la presente, afirmo haber obtenido información adecuada sobre la finalidad de la **conservación**, el lugar de conservación, así como sobre la seguridad y garantías de cumplimiento de la legalidad vigente y de la posibilidad de ceder a terceros las muestras para futuros proyectos de investigación, que cumplan con las exigencias éticas y legales aplicables.

Yo **DOY** mi consentimiento para que Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa transfiera mis muestras y los datos de salud relevantes (excepto los que me identifiquen) de la patología o proceso (_____), al Biobanco.

Se me ha advertido sobre la posibilidad de consentir en donar la muestra y los datos asociados de forma anonimizada:

DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN CODIFICADOS¹

DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN ANONIMIZADOS²

Se me ha advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de futuros análisis genéticos o de otro tipo que pudieran realizarse sobre mi muestra biológica (si la muestra donada se ha codificado).

YO SOLICITO INFORMACIÓN

YO NO QUIERO RECIBIR INFORMACIÓN

Se me ha informado que el presente consentimiento será custodiado en las instalaciones de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, así como de la aplicación de lo dispuesto en la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal y normativa de desarrollo.

Fecha: ____ / ____ / ____ Firma del Voluntario: _____

Constato que he explicado las características de las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos clínicos conservados.

Nombre del investigador / clínico:

Fecha: ____ / ____ / ____ Firma: _____

¹ Un dato es codificado, cuando se ha sustituido o desligado la información que identifica a esa persona, mediante un código que permite la operación inversa.

² Un dato es anonimizado, cuando se ha sustituido o desligado la información que identifica a esa persona, mediante un código que NO permite la operación inversa.

ANEXO III: Consentimiento Ley de Protección de Datos

LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS

En cumplimiento de lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 de 13 de diciembre (LOPD) y de la nueva ley de Servicios de la Sociedad de la Información y de Comercio Electrónico 34/02 de 11 de Julio (LSSICE) le informamos que:

- Los datos personales recogidos se incorporarán a un fichero de datos propiedad exclusiva de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa inscrito en el Registro General de Protección de Datos. Estos datos serán únicamente accesibles por Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa y, en ningún caso, serán cedidos a terceros.
- Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa garantiza que la recogida y tratamiento de los datos facilitados por sus participantes se efectúan bajo niveles de seguridad que impiden la pérdida o manipulación de los datos.
- Dichos datos serán utilizados con el consentimiento expresado por usted, a través de la aceptación del presente documento, en su caso, para la comunicación vía correo electrónico de cursos y nuevos proyectos que puedan ser de su interés, informándole, a su vez, de que dicho consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento.
- Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa con C.I.F. G-20999421, con domicilio en Paseo de Mikeletegi 71, Bajo, 20009 Donostia, como destinatario de sus datos personales y responsable del fichero, le garantiza el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Para ejercitar estos derechos deberá enviar una solicitud por escrito a la dirección: Paseo de Mikeletegi 71, Bajo, 20009 Donostia.
- De igual modo, Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, se compromete en la utilización de los datos incluidos en el fichero, a respetar su confidencialidad y a utilizarlos exclusivamente de acuerdo con la finalidad indicada.

Acepto que mis datos personales se guarden y se utilicen en la base de datos de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa.

Fecha: _____

Nombre y apellidos: _____

DNI: _____

Firma:

ANEXO IV: Valores de referencia de las variables empleadas

Se considera que los valores obtenidos se sitúan fuera de las recomendaciones si:

- Antropometría:
 - IMC: $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$
 - Grasa corporal: $\geq 16\%$ en hombres y $\geq 21\%$ en mujeres

- Tensión arterial:
 - TAS: $\geq 140 \text{ mmHg}$
 - TAD: $\geq 90 \text{ mmHg}$
 - PPP: $\geq 50 \text{ mmHg}$

- Glucemia:
 - Glucosa en sangre: $\geq 126 \text{ mg/dl}$

- Lípidos:
 - Colesterol total: $\geq 200 \text{ mg/dl}$
 - LDL: $\geq 130 \text{ mg/dl}$
 - HDL: $\leq 40 \text{ mg/dl}$ en hombres y $\leq 50 \text{ mg/dl}$ en mujeres
 - Triglicéridos: $\geq 150 \text{ mg/dl}$