



Tesis Doctoral

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea



Relación del estado físico y de salud en una cohorte de personas adultas sanas con los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo



Silvia Cepeda Miguel

Leioa, 2018



Tesis Doctoral



Relación del estado físico y de salud en una cohorte de personas adultas sanas con los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

Silvia Cepeda Miguel

Leioa, 2018

Departamento de Enfermería I / Facultad de Medicina y Enfermería

Directoras:

Dra. Begoña Sanz Echevarría y Dra. Ainhoa Fernández Atucha

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”

-Albert Einstein-

1. Introducción

1.1. Envejecimiento poblacional y demencia	1
1.2. Enfermedad de Alzheimer	3
1.2.1. Concepto y epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer.....	3
1.2.2. Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer	3
1.2.3. Marcadores biológicos de la Enfermedad de Alzheimer.....	5
1.2.4. Etiopatología de la Enfermedad de Alzheimer	8
1.2.5. Clínica de la Enfermedad de Alzheimer	10
1.2.6. Tratamiento y prevención de la Enfermedad de Alzheimer.....	12
1.3. Factores de riesgo no modificables de la Enfermedad de Alzheimer	13
1.3.1. Edad	13
1.3.2. APOE- ϵ 4 y mutaciones genéticas	13
1.3.3. Historia familiar de demencia	16
1.3.4. Sexo femenino	17
1.4. Factores de riesgo modificables de la Enfermedad de Alzheimer	18
1.4.1. Depresión	18
1.4.2. Bajo nivel educativo	19
1.4.3. Dietas ricas en grasas saturadas y azúcares	20
1.4.4. Lesiones traumáticas	20
1.4.5. Inactividad física	21
1.4.6. Factores de riesgo cardiovascular	23
1.5. Hipótesis	28

2. Objetivos

2.1. Objetivo general	29
2.2. Objetivos específicos	29

3. Material y Métodos

3.1. Material	30
3.2. Métodos	31
3.2.1. Descripción del estudio	31
3.2.2. Reclutamiento y selección de la muestra	31
3.2.3. Fases de la intervención	33
3.2.4. Valoración del riesgo cardiovascular y del riesgo de padecer demencia en el futuro	45
3.2.5. Análisis estadístico	46

4. Resultados

4.1. Análisis descriptivo de las variables de estudio	47
4.1.1. Composición de la muestra	47
4.1.2. Motivo de participación en el estudio	47
4.1.3. Variables sociodemográficas	50
4.1.4. Análisis antropométrico	51
4.1.5. Variables relacionadas con la condición física	53
4.1.6. Variables relacionadas con la actividad física	55
4.1.7. Parámetros sanguíneos y tensión arterial	56
4.1.8. Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	59
4.1.9. Escalas de riesgo cardiovascular y de demencia	60
4.2. Antropometría y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	62
4.2.1. Correlaciones: antropometría y biomarcadores	62
4.2.2. Análisis multivariantes: antropometría y biomarcadores	64
4.2.3. Discusión: antropometría y biomarcadores	70
4.3. Condición física y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	75
4.3.1. Correlaciones: condición física y biomarcadores	75
4.3.2. Análisis multivariantes: condición física y biomarcadores	79
4.3.3. Discusión: condición física y biomarcadores	84
4.4. Actividad física y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	89
4.4.1. Correlaciones: actividad física y biomarcadores	89
4.4.2. Análisis multivariantes: actividad física y biomarcadores	91
4.4.3. Discusión: actividad física y biomarcadores	93
4.5. Parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	96
4.5.1. Correlaciones: parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores	96
4.5.2. Análisis multivariantes: parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores	98
4.5.3. Discusión: parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores	102
4.6. Riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	107
4.6.1. Correlaciones: riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores	107
4.6.2. Análisis multivariantes: riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores	112
4.6.3. Discusión: riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores	116

4.7. Indicadores del estado físico y de salud y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	121
4.7.1. Análisis multivariantes conjuntos: estado físico y de salud y biomarcadores	121
4.7.2. Discusión: estado físico y de salud y biomarcadores.....	127
4.8. Análisis global de los resultados	135
5. Conclusiones_____	143
6. Bibliografía_____	145
7. Anexos_____	171

Índice de abreviaturas

AAFF: Antecedentes familiares

ACV: Accidente cerebrovascular

AF: Actividad física

AFAGI: Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer en Gipuzkoa

AmC β -a: Amiloidosis cerebral asintomática

APOE: Apolipoproteína E

β A: β -amiloide

BACE-1: β -secretasa

BHE: Barrera hematoencefálica

CAIDE: *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*

CCR: Capacidad cardiorrespiratoria

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CF: Condición física

DC: Deterioro cognitivo

DCL: Deterioro cognitivo ligero

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DSM: Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

ECV: Enfermedad cardiovascular

EEII: Extremidades inferiores

EESS: Extremidades superiores

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ENRICA: Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España

FR: Factor de riesgo

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

GH: Hormona de crecimiento

GHRH: Hormona liberadora de la hormona de crecimiento

HDL: Lipoproteínas de colesterol de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

IAPP: Polipéptido amiloide de los islotes

ICC: Índice cintura-cadera

IMC: Índice de masa corporal

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LDL: Lipoproteínas de colesterol de baja densidad

MAPT: *Microtubule Associated Protein Tau*

MMSE: Mini-examen del estado mental

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONF: Ovillos neurofibrilares

PET: Tomografía por emisión de positrones

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer

PPA: Proteína precursora de amiloide

PS: Placas seniles

PSEN1: Presenilina-1

PSEN2: Presenilina-2

p-tau: Proteína tau fosforilada

RCV: Riesgo cardiovascular

RD: Riesgo de demencia

REGICOR: Registre Gironí del Cor

RM: Resonancia magnética

RNS: Especies reactivas de nitrógeno

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SFT: *Senior Fitness Test*

TA: Tensión arterial

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

1. Introducción

1.1. Envejecimiento poblacional y demencia

Entre otras posibilidades, el envejecimiento podría definirse como *“la suma de todas las alteraciones que se producen en un organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte”* (Villagordoa, 2007).

Actualmente, la población está experimentando un cambio demográfico, ya que las tasas de mortalidad están disminuyendo y la esperanza de vida a partir de los 60 años está aumentando. De hecho, se estima que para el año 2050, el número de personas que supere los 60 años pase de un 10% a un 21%, alcanzándose los 2000 millones. Además, se prevé que el incremento de personas mayores será más rápido en los países en desarrollo, donde se espera que esta población se cuadruple en los próximos años (Organización Mundial de la Salud, 2002).

El envejecimiento supone un aumento del riesgo a enfermar y entre las patologías más comunes se encuentran las cardiovasculares, las neoplasias malignas, las enfermedades respiratorias crónicas, las enfermedades musculoesqueléticas, los desórdenes mentales y las enfermedades neurológicas (Prince et al., 2015b). Dentro de estas últimas se encuentra la demencia, que ya en el siglo XIX se definió como *“una afección cerebral generalmente sin fiebre y crónica, caracterizada por un debilitamiento de la sensibilidad, la inteligencia y la voluntad: la incoherencia de ideas, la falta de espontaneidad intelectual y moral son los signos de esta afección”* (Esquirol, 1838).

La demencia se considera uno de los mayores problemas en personas mayores, ya que afecta tanto a la duración como a la calidad de vida de los que la padecen. Se caracteriza por un deterioro global de la función cognitiva que culmina en un estado general de discapacidad con repercusión en la esfera personal y en la social (Fernández-Ballesteros & Díez, 2001).

La incidencia de la demencia se incrementa exponencialmente conforme avanza la edad (Figura 1.1). Por ello, el envejecimiento es un determinante crucial y se considera el factor de riesgo (FR) de demencia más fuerte.

Actualmente, la demencia afecta a 46,8 millones de personas en el mundo y se estima que para el año 2030, aumente a 74,7 millones y, para el año 2050, a 131,5 millones. Asimismo, se ha calculado que anualmente, hay 9,9 millones de casos nuevos de demencia en el mundo, lo que se traduce en uno cada 3,2 segundos (Prince et al., 2015a).

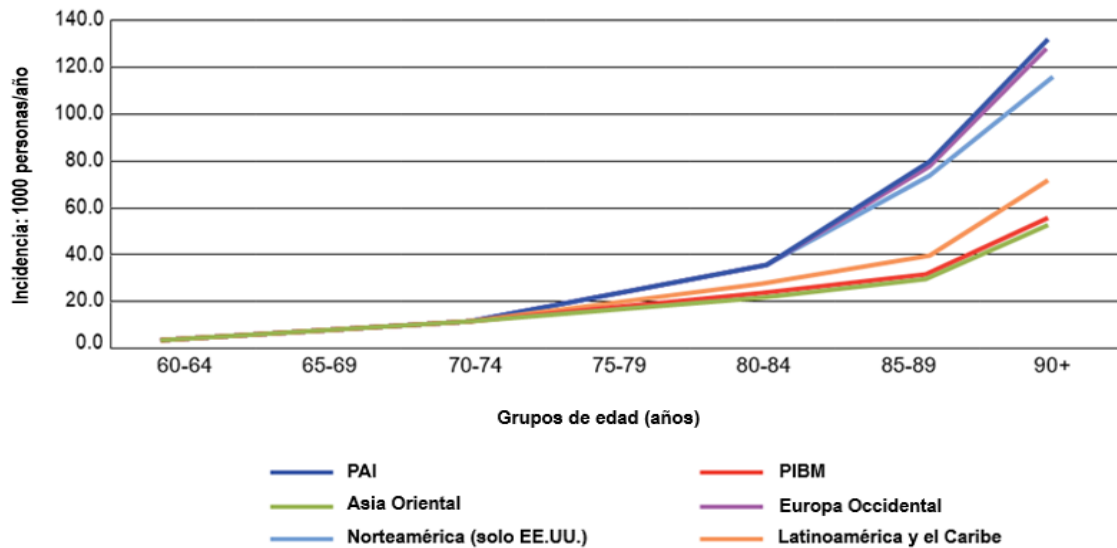


Figura 1.1. Incidencia anual de la demencia por edad en distintas regiones (Prince et al., 2015a) (Figura modificada). **PAI:** Países de ingresos altos; **PIBM:** Países de ingresos bajos y medios.

El coste sanitario de la demencia a nivel global es excesivo. Según un estudio de costes, el 70% del gasto relativo a la demencia corresponde a Europa Oriental y a Norteamérica (Wimo et al., 2013). En el año 2015, el coste mundial de la misma fue de 818 billones de dólares americanos y se estimó que, para el año 2018, este ascendería a un trillón (Prince et al., 2015a). Además de los costes directos de la demencia, también deben tenerse en cuenta aquellos indirectos, como son los derivados de los cuidados llevados a cabo por los cuidadores informales. A este respecto, tomando como referencia el año 2002, un estudio español calculó un coste que oscilaba entre los 1000 y los 1551 millones de euros en este país (Jorgensen et al., 2008).

Existen varios subtipos de demencia, tales como la frontotemporal, la vascular, por cuerpos de Lewy o la de tipo Alzheimer (Elahi & Miller, 2017). Entre todas ellas, la más habitual es la última (Risvoll et al., 2017), ya que representa el 50-70% de los casos (Winblad et al., 2016).

Teniendo en cuenta todas las evidencias de lo que supone la demencia y que de todos los tipos la más común es la de tipo Alzheimer, puede decirse que esta constituye un problema de salud pública y un desafío social. Por ello, deben plantearse medidas eficaces a fin de evitar, retrasar o neutralizar la aparición y la sintomatología de la misma. Además, es preciso continuar con la investigación acerca de las causas que la originan y de las terapias para paliarla y curarla.

1.2. Enfermedad de Alzheimer

1.2.1. Concepto y epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al estado cognitivo de forma progresiva conforme las neuronas mueren y diferentes zonas cerebrales se atrofian. El síntoma más común al inicio es la alteración de la memoria episódica con dificultad para aprender y retener nueva información. Gradualmente, afecta a otras funciones cognitivas como el lenguaje y puede provocar alteraciones conductuales como ansiedad o agitación (Vink et al., 2004; Simmons-Stern et al., 2010), para las que las terapias farmacológicas ofrecen modestos resultados (García et al., 2017).

Según Brookmeyer y colaboradores, la EA afecta a más de 26 millones de personas a nivel mundial y estiman que aumente a más de 106 millones para el año 2050, de los cuales, 16,51 millones serán en Europa (Brookmeyer et al., 2007). En Euskadi, se prevé que para entonces el número de personas afectadas por la EA se acerque a las 80.000 (Eustat - Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística (Gobierno Vasco), 2014).

1.2.2. Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer

La EA se caracteriza por la presencia de placas neuríticas formadas por el almacenamiento de β -amiloide (β A) y por ovillos neurofibrilares (ONF) compuestos por proteína tau anormalmente hiperfosforilada (p-tau) (Blennow et al., 2006). Dichos procesos se han considerado los principales signos patológicos desde que en 1907 Alois Alzheimer desarrollara la primera descripción de la demencia presenil (Reitz, 2012).

Además de las placas neuríticas y de los ONF, la pérdida neuronal y la disfunción sináptica también son características de la EA (Hyman et al., 2012).

- Placas neuríticas:

Las placas neuríticas, también denominadas placas amiloides o placas seniles (PS), son depósitos del péptido β A en el espacio extracelular que en función de su morfología y su tinción positiva o negativa con Tioflavina-S o Rojo Congo, pueden clasificarse en placas de núcleo denso o en placas difusas (Serrano-Pozo et al., 2011).

Por un lado, las placas de núcleo denso se asocian con la pérdida sináptica y su presencia normalmente se relaciona con el deterioro cognitivo (DC). Por otro, las placas difusas son depósitos de amiloide amorfos con periferias mal definidas. Las placas difusas no se consideran responsables de la pérdida sináptica y, por ello, no son útiles para el diagnóstico patológico de la EA, ya que también están presentes en personas cognitivamente sanas (Serrano-Pozo et al., 2011).

Además, el péptido β A también puede acumularse en los vasos sanguíneos cerebrales causando lo que se conoce como angiopatía amiloidea cerebral (Jaunmuktane et al., 2018).

- Ovillos neurofibrilares:

Los ONF son agregados intraneuronales de proteína p-tau anormalmente configurada, pero no se consideran exclusivos de la EA, puesto que también están presentes en otras enfermedades neurodegenerativas conocidas como taupatías (Dunckley et al., 2006). No obstante, se consideran un indicador de la gravedad de la EA (Serrano-Pozo et al., 2011).

- Disfunción sináptica y pérdida neuronal:

Tanto la disfunción sináptica como la pérdida neuronal son lesiones que afectan al hipocampo (Querfurth & La Ferla, 2010).

La disfunción sináptica se agrava según avanza la enfermedad, siendo la primera desproporcionada en comparación a la pérdida neuronal. De este modo, por un lado, se ha sugerido que la disfunción sináptica ocurre antes de la pérdida neuronal y, por otro, que la misma se asocia con el grado de demencia (Serrano-Pozo et al., 2011).

La pérdida neuronal, además de desarrollarse en las mismas localizaciones en las que aparecen los ONF, excede el número de los mismos (Serrano-Pozo et al., 2011). Por tanto, esto sugiere que aparte de los ONF, hay otros procesos causantes de la muerte de las neuronas.

Estos dos procesos parecen compartir un origen común mediado por la concentración de p-tau, de forma que se sospecha que a partir de un umbral, se desarrolla la disfunción sináptica, y que cuando los niveles de la proteína aumentan aún más, ocurre la muerte neuronal (Di et al., 2016).

1.2.3. Marcadores biológicos de la Enfermedad de Alzheimer

Los biomarcadores o marcadores biológicos son indicadores del estado biológico, sean estos bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que pueden cuantificarse objetivamente. Mediante la valoración de los mismos se puede determinar si existe un proceso patológico (Strimbu & Tavel, 2010).

Hace unos años, el diagnóstico de la EA se realizaba mediante autopsias en las que se detectaban PS y ONF. En la actualidad, las investigaciones se han centrado en la detección de biomarcadores de la EA antes de que los primeros síntomas aparezcan. Por tanto, esto puede ser de utilidad para evitar la progresión de la enfermedad.

Los biomarcadores que se analizan en la EA son los marcadores de amiloide y los de neurodegeneración (Villemagne et al., 2011). La sensibilidad y especificidad, en función del biomarcador, se encuentran entre el 75-85% y el 85-90% respectivamente (Martín, 2009).

- Marcadores de amiloide en líquido cefalorraquídeo:

Para la cuantificación de β A en líquido cefalorraquídeo (LCR), es precisa la extracción del mismo por medio de una punción lumbar, técnica cuyo riesgo de complicaciones es relativamente bajo (Duits et al., 2016).

Niveles bajos de β A en LCR indican mayor acumulación de este en el cerebro (Anoop et al., 2010; Seppälä et al., 2012).

La limitación del análisis de β A en LCR radica en que no existen puntos de corte universales, ya que por factores inherentes al propio análisis, estos deben ser determinados por cada laboratorio (Palmqvist et al., 2014). Por ese motivo, se pueden encontrar diferentes puntos de corte entre los distintos estudios (Mattsson et al., 2009; Vos et al., 2013; Evered et al., 2016).

- Marcadores de neurodegeneración en líquido cefalorraquídeo:

En el LCR, además de los niveles de β A, también pueden cuantificarse los de tau y p-tau y, en este caso, tampoco existen puntos de corte universales. Por tanto, cada laboratorio establece unos puntos de corte que difieren de los de otros laboratorios (Mattsson et al., 2009; Vos et al., 2013; Evered et al., 2016).

La proteína tau es una proteína intracelular encargada del ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos de los axones neuronales que está codificada por el gen *Microtubule Associated Protein Tau* (MAPT) (Billingsley & Kincaid, 1997). En el cerebro humano, tau se encuentra ligeramente fosforilada (Formichi et al., 2006) y, en la EA, tau se hiperfosforila y pierde su capacidad de ensamblaje y de estabilización de los microtúbulos (Mandelkow & Mandelkow, 1998). De este modo, el aumento de la concentración de tau indica el grado de neurodegeneración, pero no es específico de la EA, ya que por ejemplo, también existe elevación de la misma tras un accidente cerebrovascular (ACV) (Hesse et al., 2001).

Los ONF característicos de la EA están compuestos por filamentos formados a partir de p-tau (Blennow, 2004). La adición de grupos fosfato en diferentes localizaciones de la cadena de aminoácidos de tau altera las funciones de dicha proteína comprometiéndose, por tanto, la estabilización del citoesqueleto neuronal y contribuyendo a la formación de fibrillas y ovillos (Blennow et al., 1995).

Por ello, tau y p-tau son considerados importantes biomarcadores de la EA en LCR, puesto que se consideran reflejo de la patología neurofibrilar.

- Utilidad del análisis de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo:

La formación de PS y ONF en la neuropatología de la EA sucede durante décadas sin que se detecten síntomas clínicamente notables (Bateman et al., 2012). Esto sugiere que en la EA existe una etapa preclínica en la que la patología se desarrolla de forma silente y clínicamente indetectable.

En los últimos tiempos, las investigaciones se han dirigido a la identificación de marcadores tanto cognitivos como biológicos, ya que de este modo se pretende predecir quiénes pueden desarrollar los síntomas clínicos de la EA (Aschenbrenner et al., 2015). A este respecto, la detección de los mismos en LCR resulta de interés, puesto que este permanece en contacto directo con el espacio extracelular del cerebro y puede reflejar los cambios bioquímicos que ocurren en su interior.

Por todo ello, se considera que el estudio de los biomarcadores de la EA en LCR tiene gran potencial diagnóstico de la enfermedad (Anoop et al., 2010).

Como se ha indicado previamente, la formación de las PS se debe al depósito en el tejido cerebral de β A, el cual cuenta con dos isoformas; β -amiloide 40 (β A40)

y β -amiloide 42 (β A42). Se ha observado que las PS que se generan en la EA muestran mayor cantidad de β A42 que de β A40 y que la cantidad de β A40 detectada en LCR es mayor que la de β A42 (Gu & Guo, 2013).

En cuanto a los ONF, estos causan daños neuronales para los que existe evidencia de que las proteínas tau y p-tau intervienen en su desarrollo (Blennow et al., 2010) (Figura 1.2).

En las primeras etapas de la EA, se ha observado que la disminución de β A42 en LCR sirve como indicador de depósitos de placas de amiloide cerebrales, ya que se considera más patogénico que la isoforma β A40 a pesar de que no se conocen con exactitud las causas (Kuperstein et al., 2010). En este sentido, la relación entre las dos isoformas (ratio β A42/ β A40) se ha llegado a considerar significativamente mejor que la cuantificación de tan solo β A42 estableciéndose, además, que la reducción del ratio es indicativa de un mayor riesgo de amiloidosis (Spies et al., 2010; Janelidze et al., 2016).

Por otro lado, se sostiene que un aumento de la concentración de la proteína tau y p-tau, también en LCR, es responsable de la neurodegeneración (Fagan et al., 2007).

De este modo, $A\beta$ 40, $A\beta$ 42, el ratio β A42/ β A40, tau y p-tau en LCR se consideran marcadores biológicos de interés dada su capacidad predictiva de la EA.

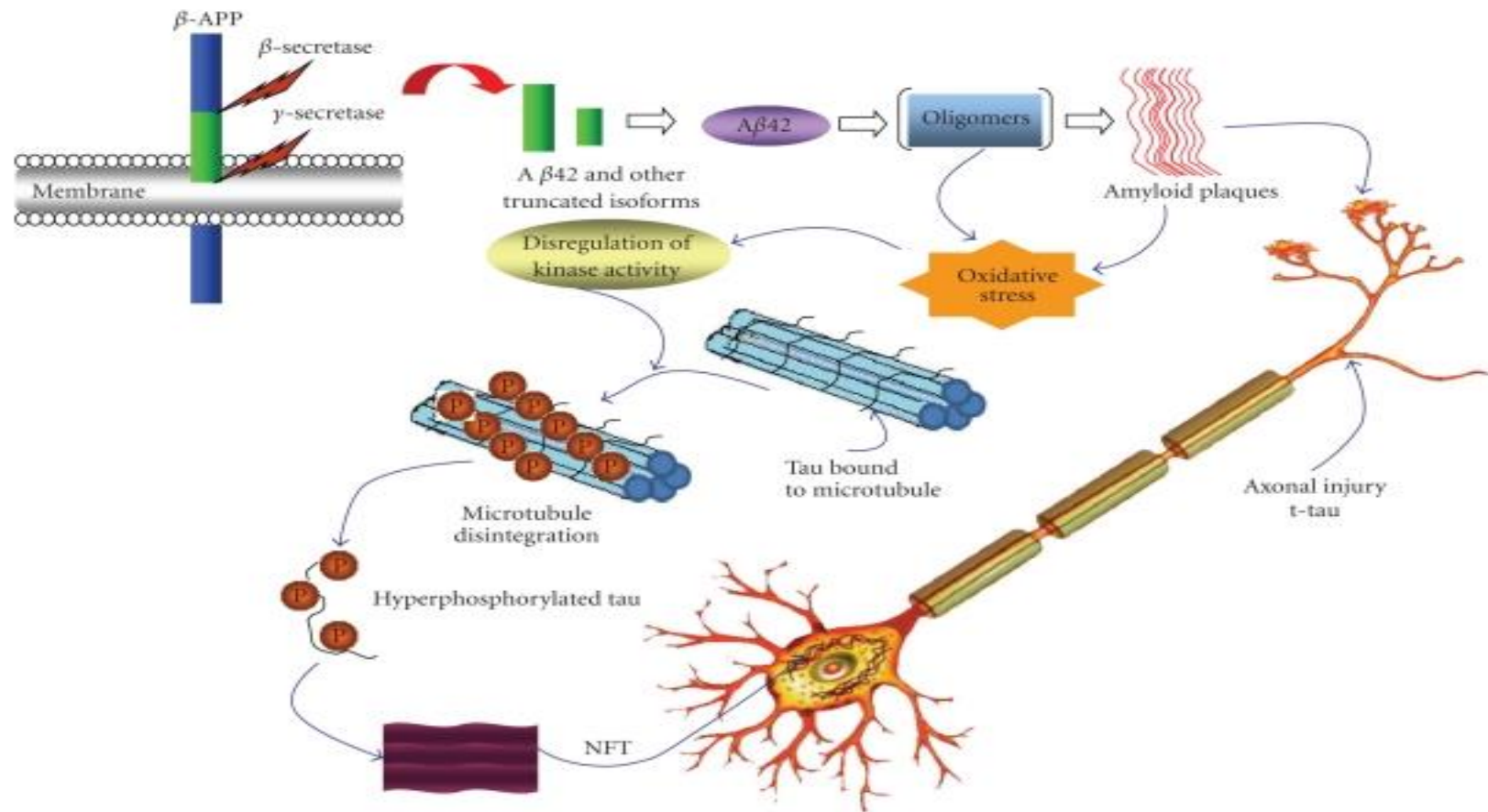


Figura 1.2. Implicación de los biomarcadores en la neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer (Anoop et al., 2010). Formación de péptidos β A (la isoforma β A42 es más abundante y tóxica que la β A40) a partir de la escisión de la proteína precursora de amiloide (en la Figura: **APP**) llevada a cabo por las enzimas β -secretasa y γ -secretasa. La agregación de β A42 genera oligómeros de amiloide que se depositan en el cerebro como placas seniles (en la Figura: **Amyloid plaques**) que inducen neurotoxicidad y la posterior hiperfosforilación de tau. Los altos niveles de tau hiperfosforilada desestabilizan los microtúbulos de los axones y provocan la formación de ovillos neurofibrilares (en la Figura: **NFT**) causantes de la neurodegeneración.

1.2.4. Etiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

La neurodegeneración que ocurre en la EA puede explicarse mediante dos procesos: la hipótesis de la cascada amiloide y la teoría vascular (Figura 1.3).

- Hipótesis de la cascada amiloide:

La hipótesis de la cascada amiloide fue formulada por Hardy y Higgins en 1992 a partir del descubrimiento de la presencia de βA en las PS. Según esta teoría, el depósito de βA es el primer evento que ocurre en la génesis de la EA. Posteriormente, se formarían los ONF y, en última instancia, sucedería la muerte neuronal (Hardy & Higgins, 1992).

El βA es un péptido formado por un rango de entre 36 a 43 aminoácidos que se forma a través de la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (PPA) mediante reacciones enzimáticas secuenciales llevadas a cabo por las enzimas β -secretasa (BACE-1) y γ -secretasa. Las isoformas que se han vinculado con la EA son la βA_{40} y la βA_{42} . Como ya se ha indicado, la presencia de βA_{40} en LCR es mucho más abundante que la de βA_{42} , siendo esta última la especie más dañina y que más propensión tiene a la oligomerización. El desequilibrio entre la síntesis y aclaramiento de βA provoca el depósito de estos péptidos en el cerebro, cuyo exceso sería el causante de la EA (Querfurth & La Ferla, 2010). Además, Hardy y Higgins propusieron que los depósitos de βA se encargan de inducir la hiperfosforilación de tau (Hardy & Higgins, 1992).

Sin embargo, existe la teoría de que la formación de las PS y de los ONF están espacial y temporalmente separados, ya que parecen estar distribuidos de forma independiente, y se cree que la formación de los ONF precede a la aparición de las PS. De este modo, se ha sugerido que son procesos que no estarían patológicamente conectados (Reitz, 2012).

No obstante, y según la premisa de que la taupatía precede al depósito de βA , dicha taupatía no sería la que conduce a la demencia, sino que a través de mecanismos desconocidos, la fisiopatología de βA transformaría cualitativamente y aceleraría la taupatía preexistente que derivaría en la diseminación de los ONF. Por tanto, la taupatía inicial se vería más afectada una vez que los biomarcadores de βA se vuelven anormales (Jack et al., 2013a).

- Teoría vascular:

La teoría vascular sostiene que el proceso neurodegenerativo que tiene lugar en la EA es iniciado por una hipoperfusión cerebral que resulta neurotóxica, ya que causa una disminución del oxígeno y nutrientes que dañan la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que la homeostasis cerebral se ve comprometida (Di Marco et al., 2015; Janota et al., 2016).

Asimismo, se induciría estrés oxidativo, caracterizado por el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS). Por tanto, el componente principal del daño cerebral sería el resultado derivado de las lesiones mitocondriales que incluyen alteraciones del ácido desoxirribonucleico (DNA) y la potenciación del estrés oxidativo en las neuronas. En última instancia, todo ello detendría la producción de energía y causaría DC y pérdida de la memoria (Aliev et al., 2014), ya que se producen microlesiones isquémicas, disminución del aclaramiento de β A y el depósito de este, dando como resultado la disfunción neuronal (Janota et al., 2016).

Además, se ha sugerido que la alteración de la BHE genera un círculo vicioso en el que la perfusión cerebral se reduce aún más y el proceso neurodegenerativo se acelera, ya que existe inflamación y una alteración de la regulación del óxido nítrico, el cual es un regulador clave del flujo sanguíneo. De este modo, las interacciones recíprocas entre la disfunción vascular y la neurodegeneración podrían facilitar todavía más el desarrollo de la EA (Di Marco et al., 2015).

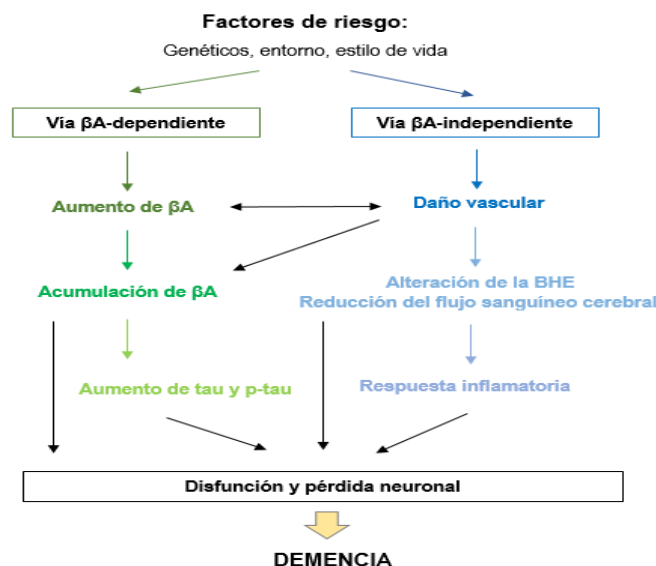


Figura 1.3. Etiopatología de la Enfermedad de Alzheimer (Sweeney et al., 2015) (Figura modificada). Se representan, por un lado, la vía dependiente de β A y, por otro, la independiente de β A. **BHE:** Barrera hematoencefálica.

1.2.5. Clínica de la Enfermedad de Alzheimer

La clínica de la EA se caracteriza por la aparición de amnesia, que suele ser el síntoma principal, además de afasia, apraxia y agnosia. También pueden aparecer apatía, alteraciones de la personalidad, depresión, delirio o alucinaciones. Como resultado, existe una influencia directa de la enfermedad sobre las actividades de la vida diaria (Alzheimer's Association, 2011; Apostolova, 2016).

Actualmente, se acepta que la neuropatología y la alteración de los biomarcadores comienza décadas antes de la aparición de los primeros síntomas (Sperling et al., 2011; Bateman et al., 2012; Jack et al., 2013c). Por ello, se han dedicado esfuerzos al estudio preclínico de la EA y a la definición de las tres etapas que componen su desarrollo: una primera etapa preclínica, una segunda etapa prodrómica de deterioro cognitivo ligero (DCL) y, por último, la etapa en la que se instaura la demencia por EA (Sperling et al., 2011) (Figura 1.4).

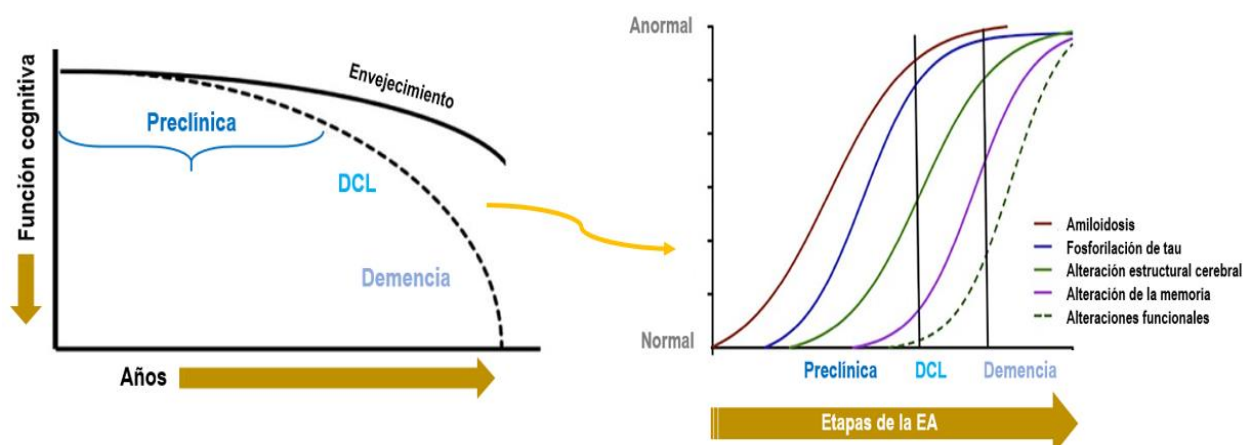


Figura 1.4. Modelos hipotéticos de la progresión clínica y de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer (Sperling et al., 2011) (Figuras modificadas). El modelo de progresión clínica no implica que todos los sujetos con evidencia de alteración de los biomarcadores desarrollen la enfermedad. **DCL**: Deterioro cognitivo ligero; **EA**: Enfermedad de Alzheimer.

- **Etapas preclínica de la Enfermedad de Alzheimer:**

Uno de los fenómenos más tempranos en esta etapa es el depósito de βA y niveles anormalmente bajos de βA_{42} en LCR en personas con una función cognitiva normal (Cummings & Fox, 2017; Jagust, 2017). Sperling y colaboradores denominaron la etapa preclínica "amiloidosis cerebral β -asintomática" ($AmC\beta$ -a) a la que le seguían, la "AmC β -a con evidencias de neurodegeneración" y, por último, la "amiloidosis con evidencia de neurodegeneración y cambios cognitivos sutiles" (Sperling et al., 2011). Asimismo, se cree que el depósito de βA alcanza un nivel estable en el que este no sigue acumulándose (Jack et al., 2013b).

Esto último podría ser el motivo por el que la terapia inmunológica anti- β A no haya podido detener la progresión de la enfermedad (Holmes et al., 2008), lo que sugiere que el daño ocasionado por los depósitos llega a ser irreversible.

- Etapa de deterioro cognitivo:

Inicialmente, el DCL se describió como un síndrome en el que había alteración de la memoria confirmada por un informante, déficits objetivos contrastados mediante pruebas de memoria episódica y sin alteración de la vida diaria y, por último, la ausencia de demencia (Petersen et al., 1997). Posteriormente, los sujetos con DCL pasaron a clasificarse en función del número de dominios cognitivos afectados (único/múltiple) y de la existencia de alteración de la memoria (amnésico/no amnésico) (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004).

En el DCL pueden verse afectadas capacidades como el lenguaje (Edmonds et al., 2015), la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento de la información (Eppig et al., 2012). Asimismo, se detectan depósitos de β A en la tomografía por emisión de positrones (PET) (Petersen et al., 2014) y, en LCR, los niveles de β A se encuentran disminuidos y los de tau aumentados respecto a individuos sanos (Fagan et al., 2007; Gustafson et al., 2007).

No obstante, los estudios longitudinales han revelado que no todos los tipos de DCL progresan hacia la demencia, cuestión que aún no se ha resuelto por completo (Díaz-Mardomingo et al., 2017). De hecho, del 10 al 15% de los pacientes con DCL de tipo amnésico desarrollan la EA anualmente, constituyendo el grupo de mayor riesgo para el desarrollo de la EA (Vega & Newhouse, 2014).

- Etapa de demencia por Enfermedad de Alzheimer:

La EA se caracteriza por un DC con alteraciones en las actividades básicas de la vida diaria, así como por trastornos conductuales y psicológicos (Jones et al., 2017) que puede dividirse en los siguientes grados: leve, moderada y severa (Alzheimer's Association, 2018b).

En esta etapa los niveles de β A en LCR son más bajos que en personas sanas y los de tau y p-tau son más altos. Asimismo, en la demencia por EA existe una atrofia cerebral importante en forma de reducción hipocámpica (Shi et al., 2009) y dilatación ventricular (Jack et al., 2009).

1.2.6. Tratamiento y prevención de la Enfermedad de Alzheimer

La alta prevalencia de la EA convierte la enfermedad en un reto para cualquier sistema sociosanitario, ya que son varios los grupos de fármacos que han fracasado y los aprobados actualmente se limitan a aliviar algunos de los síntomas.

Por un lado, los fármacos diseñados para incidir sobre la etiopatogenia de la EA como el Tarenflurbil y el Semagacestat, cuya diana farmacológica es la inhibición de la enzima γ -secretasa, han demostrado ser ineficaces a la hora de detener el progreso del DC (Green et al., 2009; Doody et al., 2013). Por otro, el Tramiprosato tampoco ha sido eficaz a la hora de inhibir la agregación de β A. Asimismo, el Bexaroteno, el cual es un antineoplásico, ha mostrado resultados contradictorios en la reducción de los niveles cerebrales de β A en modelos animales (LaClair et al., 2013; Tesseur et al., 2013; Habchi et al., 2016).

Con respecto a la inmunoterapia, en un estudio se observó que era efectiva para el aclaramiento de PS, pero no detenía el progreso de la EA (Holmes et al., 2008).

Entre los fármacos que palían los síntomas cognitivos se encuentran, por un lado, los inhibidores de la acetilcolinesterasa: Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina y, por otro, el antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato): Memantina, cuya función es evitar el exceso de glutamato en el cerebro (Alzheimer's Association, 2018c; European Medicines Agency, 2018).

En la actualidad, no existe cura para la EA y los fármacos de hoy día contribuyen a mejorar los síntomas cognitivos y conductuales de la enfermedad, pero no modifican su curso de forma sustancial (Alzheimer's Association, 2018c). Por tanto, son ineficaces a la hora de revertir la EA y tampoco evitan la dependencia de los afectados ni la carga que supone para los cuidadores.

Se estima que la mitad de los cerca de 10 millones de personas mayores de 60 años en este país se encuentran en las primeras etapas de la EA (Mar et al., 2015), por lo que se debe intensificar la investigación acerca de los FR tanto modificables como no modificables, ya que ambos son importantes a la hora de identificar a aquellas personas con riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad (Alzheimer's Association, 2018a). De hecho, se calcula que si se lograra una reducción del 10 al 25% de los FR modificables, se podrían evitar hasta 3 millones de casos de EA en el mundo (Barnes & Yaffe, 2011), lo que reafirma la necesidad de diseñar e implementar estrategias preventivas que incidan sobre los mismos.

1.3. Factores de riesgo no modificables de la Enfermedad de Alzheimer

Entre los FR no modificables se encuentran la edad, Apolipoproteína E- ϵ 4 (APOE- ϵ 4) y mutaciones genéticas, poseer una historia familiar de demencia y pertenecer al sexo femenino (Adluru et al., 2014; Uchoa et al., 2016).

1.3.1. Edad

La edad es el FR más fuerte de la EA (Guerreiro & Bras, 2015). Aunque es posible desarrollar la afección antes, ya que al menos afecta a una de cada 20 personas antes de los 65 años, las probabilidades aumentan significativamente a medida que se envejece (Alzheimer's Society, 2018).

Se conoce que los casos de inicio temprano se deben a mutaciones genéticas que explican alrededor de la mitad de los casos debidos a la herencia familiar (Guerreiro & Bras, 2015), pero por encima de los 65 años, el riesgo de que una persona desarrolle la EA se duplica aproximadamente cada 5 años. Esto último puede deberse a los factores asociados al envejecimiento, como podrían ser la hipertensión arterial (HTA), el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) (Skoog & Gustafson, 2006), la alteración de hormonas sexuales (Pike et al., 2009), la alteración de las propias neuronas (Bezprozvanny & Mattson, 2008) o los cambios del sistema inmunitario (Heppner et al., 2015). De hecho, se estima que la demencia afecta a una de cada 14 personas mayores de 65 años y a una de cada 6 personas mayores de 80 años (Alzheimer's Society, 2018). Asimismo, se ha calculado que el 4% de los enfermos por EA tienen menos de 65 años, el 6% tienen entre 65 y 74 años, el 44% tienen entre 75 y 84 años, y el 46% tienen más de 85 años (Hebert et al., 2003).

1.3.2. APOE- ϵ 4 y mutaciones genéticas

El FR genético que más se relaciona con la EA es el de ser portador del alelo ϵ 4 del gen de la Apolipoproteína E (APOE), ya que aunque solo alrededor del 20% de los seres humanos son portadores del mismo, estas personas representan el 65% de los casos de EA (Jun et al., 2015; Zhu et al., 2015a).

La APOE es una proteína compuesta por 299 aminoácidos que regula el transporte del colesterol y que se expresa en varios órganos, pero sobre todo en el

hígado y, seguidamente, en el cerebro. En el cerebro humano, APOE juega un papel importante en el transporte de colesterol y otros lípidos esenciales hacia las neuronas. Se ha sugerido que APOE- ϵ 4 puede influir sobre la patogénesis de la EA incidiendo sobre la BHE (Nishitsuji et al., 2011).

El gen de APOE se encuentra localizado en el cromosoma 19 y existen tres alelos del mismo: APOE- ϵ 2, APOE- ϵ 3 y APOE- ϵ 4 (Verghese et al., 2011; National Institute on Aging, 2015). Por tanto, existen 6 genotipos posibles: APOE- ϵ 2/2, APOE- ϵ 2/3, APOE- ϵ 3/3, APOE- ϵ 3/4, APOE- ϵ 4/4 y APOE- ϵ 2/4. En general, el más común en la población es el APOE- ϵ 3, posteriormente, el APOE- ϵ 4 y, por último, el APOE- ϵ 2 (Yu et al., 2014).

Los genotipos de riesgo en orden ascendente son: APOE- ϵ 2/4, APOE- ϵ 3/4 y APOE- ϵ 4/4. Los genotipos que podrían estar protegidos frente a la EA son: APOE- ϵ 2/2 y APOE- ϵ 2/3 (Farrer et al., 1997).

Se conoce que las diferentes isoformas de APOE influyen de forma diferente sobre la agregación y aclaramiento de β A (Kantarci et al., 2012; Liu et al., 2013), por lo que se deduce que APOE asume un papel importante en el metabolismo del péptido (Ver Figura 1.5). Concretamente, el depósito de β A en forma de PS es mayor en portadores del alelo ϵ 4 que en los no portadores (Kok et al., 2009) y los niveles de β A₄₂ en LCR son más bajos en los portadores del alelo que en los no portadores (Prince et al., 2004; Head et al., 2012).

Además, el biomarcador tau en LCR se muestra en mayores concentraciones en portadores que en no portadores y la atrofia cerebral también es mayor en portadores que en no portadores (Vemuri et al., 2010).

Por otro lado, la presencia de APOE- ϵ 4 en sujetos con DCL también se ha asociado a un mayor riesgo de progreso hacia la EA (Elias-Sonnenschein et al., 2011). Asimismo, los individuos con DCL de tipo no amnésico y portadores de APOE- ϵ 4 muestran una tendencia a ser más jóvenes que aquellos no portadores, lo que indica un inicio más temprano de la EA en portadores que en no portadores del alelo (Vemuri et al., 2010). Por tanto, el ser portador de APOE- ϵ 4 podría servir como factor predictivo del riesgo de conversión de DCL a EA.

En diferentes estudios, los sujetos portadores sanos mostraron un deterioro de la memoria más rápido que en aquellos no portadores, el cual comenzó alrededor de los 55-60 años revelándose, de este modo, un posible DCL preclínico (Caselli et al., 2004; Caselli et al., 2007).

No obstante, existen estudios que indican que el alelo APOE- ϵ 4 es un ejemplo de pleiotropía antagónica, ya que los portadores adultos jóvenes y niños han mostrado un mejor rendimiento cognitivo que los no portadores (Mondadori et al., 2007; Jochemsen et al., 2012), a expensas de mostrar un rápido deterioro de las funciones cognitivas al envejecer (Tuminello & Han, 2011). De hecho, se ha calculado que ser portador de APOE- ϵ 4 tiende a adelantar la aparición de la EA entre 5 y 15 años (Gomez-Tortosa et al., 2007).

En lo relativo al sexo, existe la evidencia de que la relación de APOE- ϵ 4 con la EA es más estrecha en el caso de las mujeres que en el de los hombres (Ungar et al., 2014), lo que indica que no debe considerarse que ambos sexos poseen el mismo riesgo de desarrollo de la enfermedad.

Otros factores genéticos que se han asociado a la EA son las mutaciones del gen de la presenilina-1 (PSEN1), presenilina-2 (PSEN2) y de la PPA, aunque se cree que representan el 5% de los casos de la enfermedad (Bertram & Tanzi, 2012).

Asimismo, se ha identificado que existe una mayor propensión a desarrollar la EA en sujetos que padecen síndrome de Down. La posible explicación a esto último es que existen tres copias del gen que codifica la PPA y esta sobreexpresión se encuentra fuertemente asociada a los depósitos de β A (Wiseman et al., 2015).

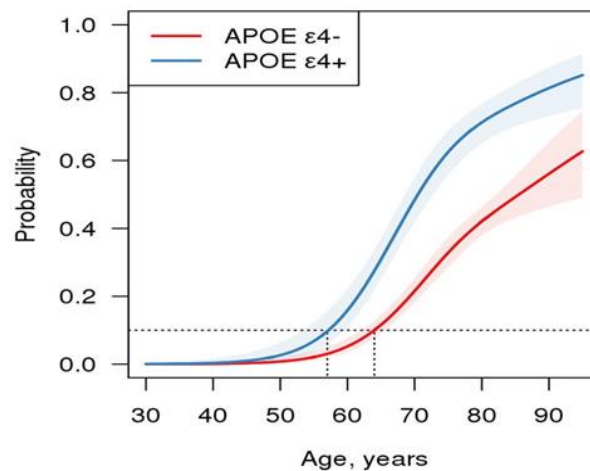


Figura 1.5. Positividad de amiloide en tomografía por emisión de positrones para portadores y no portadores de Apolipoproteína E- ϵ 4 (Jack et al., 2013b). Las líneas discontinuas indican la edad estimada a la que el 10% de la población portadora y no portadora del alelo probablemente mostrará positividad de amiloide. Para los portadores son los 57 años, mientras que para los no portadores son los 64 años. **APOE- ϵ 4:** Apolipoproteína E- ϵ 4.

1.3.3. Historia familiar de demencia

Tener antecedentes familiares (AAFF) directos por parte de los progenitores o de hermanos está relacionado con un riesgo mayor de desarrollo de la EA (Okonkwo et al., 2012; Wang et al., 2012; Adluru et al., 2014). De hecho, se ha estimado que poseer un familiar de primer grado aproximadamente dobla el riesgo y si existen más miembros de la familia afectados, el riesgo puede ser hasta 8 veces mayor (Bassett et al., 2006).

Asimismo, si los antecedentes son provenientes de la madre, el riesgo parece ser mayor (Berti et al., 2011; Honea et al., 2012; Mosconi et al., 2013). Los sujetos con historia familiar materna de demencia han demostrado tener más indicadores patofisiológicos de la EA que los que no poseen antecedentes maternos. Se ha detectado mayor nivel de atrofia cerebral, mayor reducción progresiva del metabolismo cerebral, mayores depósitos de β A cerebrales y niveles de β A en LCR más bajos en personas con antecedentes maternos que en personas sin historia materna de la enfermedad (Honea et al., 2012).

Por otro lado, la EA de inicio precoz es una forma rara de la enfermedad que comienza antes de los 65 años y que se encuentra asociada a mutaciones de PSEN1, PSEN2 y PPA. Dichas mutaciones se han asociado a la EA familiar, siendo las de PSEN1 las más ligadas a la misma. Se estima que la variante de inicio precoz representa hasta un máximo del 5% de los casos de EA (Bird, 2008; Alzforum Networking For a Cure, 2018). Los sujetos con mutaciones en los genes asociados a la EA de inicio precoz tienen una probabilidad del 50% de transmitir la mutación a sus descendientes, ya que las mismas siguen un patrón de herencia autosómica dominante (Memory and Aging Center, 2018).

Otro de los factores asociados a la historia familiar es la relación que la misma pueda tener con APOE- ϵ 4, puesto que a pesar de que la asociación entre ambos es estrecha, es posible que el efecto de la historia familiar sea atribuible a otros factores no dependientes de APOE- ϵ 4, como podría ser la enfermedad cerebrovascular (Aschenbrenner et al., 2016). Por tanto, es importante determinar si los AAFF confieren un riesgo adicional independiente de APOE- ϵ 4 porque los estudios al respecto muestran resultados contradictorios (Hayden et al., 2009; Bendlin et al., 2010).

1.3.4. Sexo femenino

La prevalencia de la EA es mayor en mujeres que en hombres y sobre todo en edades más avanzadas (Miech et al., 2002), pero los motivos aún están por definir en su totalidad. De hecho, se asume que la cuestión relativa a las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al riesgo de desarrollar la EA debe continuar investigándose, puesto que es posible encontrar resultados contradictorios al respecto (Pike, 2017).

Teniendo en cuenta que la edad es el mayor FR de la demencia y que las mujeres tienen una mayor esperanza de vida que los hombres, es esperable que el número de mujeres afectadas por la enfermedad sea más alto que el de hombres (Alzheimer's Association, 2014).

Una de las posibles razones que se han estudiado a este respecto son las hormonas sexuales, ya que estas parecen contribuir al desarrollo de la EA (Uchoa et al., 2016). Concretamente, se ha sugerido que la caída de los estrógenos tras la menopausia puede derivar en un hipometabolismo cerebral que, a su vez, puede provocar la EA (Carter et al., 2012).

Otro de los factores que podría estar asociado a que las mujeres se encuentren desproporcionadamente más afectadas por la demencia con respecto a los hombres es que estas son las que normalmente asumen el rol de cuidador cuando un miembro familiar padece demencia. Este hecho hace que estén más expuestas a problemas de salud tanto físicos como mentales (World Health Organization, 2012). Un ejemplo de estos últimos sería la depresión, la cual se ha identificado como un FR de la EA (Quattropani et al., 2018).

En lo que respecta a las diferencias entre hombres y mujeres portadores de APOE- ϵ 4, hay estudios que sostienen que el riesgo de desarrollo de la EA es mayor en el caso de ellas que en el de ellos (Altmann et al., 2014; Sampedro et al., 2015). De hecho, se ha observado que la presencia de APOE- ϵ 4 aumenta la tasa de conversión de un estado cognitivo normal a DCL y de este a EA de forma más notable en mujeres que en hombres (Altmann et al., 2014). Asimismo, se han relacionado mayores niveles de tau en LCR (Damoiseaux et al., 2012; Altmann et al., 2014) y mayores depósitos cerebrales de β A a partir de los 70 años en mujeres portadoras que en hombres portadores (Jack et al., 2015).

1.4. Factores de riesgo modificables de la Enfermedad de Alzheimer

En relación a los FR modificables, son varias las investigaciones que se han centrado en el estudio de los mismos, ya que cada vez está más demostrado que estos podrían incrementar el riesgo de desarrollar la EA (O'Donnell et al., 2015; Hickman et al., 2016; Tariq & Barber, 2018).

Actualmente, se considera que incidiendo sobre los FR modificables se podría prevenir la enfermedad o retrasar el inicio de la misma. Con respecto a las intervenciones dirigidas a actuar sobre los FR modificables, se ha calculado que una reducción entre el 10-20% en dichos FR podría disminuir la prevalencia de la EA en un 8-15% para el año 2050 (Norton et al., 2014). Esto último refuerza la importancia de diseñar e implementar estrategias preventivas y el potencial de las mismas.

Los FR modificables que se asocian con la EA son la depresión (Green et al., 2003), un bajo nivel educativo (Roe et al., 2007), las dietas ricas en grasas saturadas y azúcares, las lesiones traumáticas, la inactividad física (Falck et al., 2017) y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (Alzheimer's Association, 2012).

1.4.1. Depresión

La depresión se ha asociado con un riesgo incrementado de desarrollo de la EA (Green et al., 2003), pero las razones por las que ambos se relacionan aún están por definir. En algunos casos, de hecho, se ha sugerido que la depresión más que un FR podría ser un síntoma prodrómico de la EA. Esto último podría explicarse mediante la hipótesis de que la depresión y la EA comparten FR de enfermedad vascular (Ownby et al., 2006).

De cualquier modo, a pesar de que existen evidencias que sugieren que la depresión es una reacción frente al DC característico de la EA, la teoría mayormente aceptada es que la depresión constituye un FR de la enfermedad (Quattropani et al., 2018).

Recientemente, se ha encontrado que la presencia de un trastorno depresivo o la reagudización de los síntomas depresivos no tienen relación con niveles positivos de β A cerebrales. Por tanto, la etiología de los trastornos depresivos que se presentan en personas mayores debería ser investigada de forma ajena a la EA (Perin et al., 2018).

1.4.2. Bajo nivel educativo

Se considera que la educación y la estimulación mental tienen el potencial de reducir el riesgo de EA y que, por tanto, son factores protectores frente a la misma. De hecho, se cree que son elementos clave a la hora de mantener una “reserva cognitiva”. Esta última se refiere a la capacidad de utilizar los recursos del cerebro para hacer frente a la neuropatología y mantener el funcionamiento cognitivo (Stern, 2012). Esta teoría es apoyada por investigaciones neuropatológicas que han mostrado que personas con una cognición normal cumplían con los criterios para la EA tras la autopsia (Valenzuela, 2008; Stern, 2012). Por otro lado, la reserva cognitiva es capaz de modificar la asociación existente entre el DC y los niveles de βA (Rentz et al., 2010; Yaffe et al., 2011). De hecho, la relación entre las PS y el nivel cognitivo parece diferir en función de los años de educación, siendo el daño ejercido sobre la función cognitiva menor en aquellos sujetos con una educación superior (Bennett et al., 2003; Caamaño-Isorna et al., 2006). Todo ello indica que un mayor nivel educativo confiere protección frente a la EA o que, al menos, la función cognitiva se encuentra menos dañada a pesar de que existan alteraciones neuropatológicas de EA (Figura 1.6).

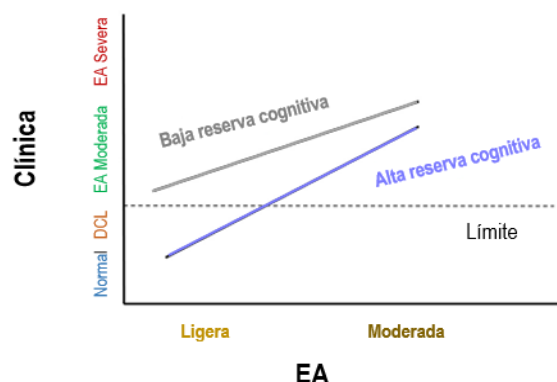


Figura 1.6. Implicaciones clínicas de la reserva cognitiva (Stern, 2012) (Figura modificada). Cuando la Enfermedad de Alzheimer es leve, los individuos con menor reserva cognitiva pueden mostrar la clínica de la patología, mientras que aquellos con mayor reserva pueden parecer clínicamente normales. En niveles más severos, los sujetos con mayor reserva cognitiva podrán mostrar una clínica menos grave que los de menor reserva. **EA**: Enfermedad de Alzheimer; **DCL**: Deterioro cognitivo ligero.

Asimismo, existen algunos ensayos controlados aleatorizados (ECA) que defienden que las intervenciones de entrenamiento cognitivo en personas mayores sanas mejoran las habilidades cognitivas (Ball et al., 2002; Willis et al., 2006). Estos hallazgos sugieren que las intervenciones dirigidas a mejorar las oportunidades educativas podrían evitar que múltiples casos de EA se volvieran sintomáticos, con lo que se reduciría sustancialmente la prevalencia futura de la enfermedad.

1.4.3. Dietas ricas en grasas saturadas y azúcares

Se ha observado que el hipocampo es más pequeño en aquellos sujetos que consumen una dieta rica en grasas saturadas y azúcares, y más grande en aquellos que consumen una dieta más saludable (Jacka et al., 2015).

Concretamente, la dieta mediterránea y la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, las vitaminas del grupo B y los antioxidantes podrían proteger frente a la EA (Luchsinger & Mayeux, 2004; Morris, 2009; Opie, et al., 2013; Lourida et al., 2013).

1.4.4. Lesiones traumáticas

Las lesiones cerebrales traumáticas se asocian a un mayor riesgo de padecer EA y otras demencias.

Las lesiones cerebrales traumáticas moderadas, caracterizadas por la pérdida de conciencia o amnesia postraumática que dura 30 minutos, se relacionan con un riesgo doblemente mayor de padecer EA. Asimismo, las lesiones severas, las cuales cursan con la pérdida de conciencia o amnesia postraumática que dura 24 horas, supondrían un riesgo aproximadamente 4 veces mayor de desarrollar la enfermedad (Plassman et al., 2000).

En cuanto a los mecanismos por los que se cree que las lesiones cerebrales traumáticas pueden provocar EA, existe la hipótesis de que estas lesiones inducen un daño vascular que da como resultado la activación de PPA con la consiguiente formación de PS (Li et al., 2017).

Respecto al daño vascular ocasionado por las lesiones cerebrales, estas también pueden acelerar la progresión de la EA, especialmente, cuando afectan al hipocampo (Franzblau et al., 2013).

Aunque, por otro lado, existen estudios que no han encontrado una relación entre las lesiones cerebrales traumáticas y el riesgo de desarrollar EA, en un metaanálisis reciente se concluyó que las lesiones cerebrales traumáticas son un FR para la enfermedad (Li et al., 2017).

1.4.5. Inactividad física

La actividad física (AF) se refiere a cualquier movimiento corporal ejecutado por la musculatura esquelética y que requiere un gasto energético. Su concepto no debe confundirse con el de ejercicio, ya que este es una subcategoría de la AF, la cual incluye tanto el ejercicio como cualquier otra actividad que implique un movimiento corporal. La inactividad física se ha identificado como el cuarto FR de mortalidad a nivel global y se asocia estrechamente con las cardiopatías isquémicas (World Health Organization, 2018).

Asimismo, la inactividad física se considera un FR del DC y de la EA y, por el contrario, la AF se ha identificado como un factor protector (Prakash et al., 2015; Tolppanen et al., 2015). Aún es necesario continuar con la investigación sobre los beneficios que aporta la AF frente al DC, pero según se ha indicado, los sujetos de mediana edad con riesgo de padecer EA que son físicamente activos parecen estar más protegidos frente a la enfermedad que aquellos que son menos activos. Esto se debe a que la realización de AF puede ser capaz de atenuar el efecto de la edad sobre los biomarcadores de la enfermedad y las capacidades cognitivas. A este respecto, un estudio concluyó que las personas físicamente activas experimentaron menor depósito cerebral de β A y menor alteración del metabolismo de la glucosa, del volumen del hipocampo, de la memoria remota y de las habilidades visoespaciales (Okonkwo et al., 2014).

La relación entre la intensidad de AF y el estado cognitivo parece ser dosis-dependiente (Soni et al., 2017), pero existen discrepancias sobre el tipo de intensidad que podría resultar beneficiosa en términos cognitivos.

Mientras que se ha enfatizado sobre la idea de que la intensidad de AF que tiene mayores implicaciones positivas sobre la función cognitiva es la moderada-vigorosa (Zhu et al., 2015b; Falck et al., 2017), indicándose que al realizar esta una vez por semana el riesgo de DC y demencia se reduce (Soni et al., 2017), también se ha sugerido que la AF moderada (Law et al., 2018) y que, incluso, la ligera (Benatti & Ried-Larsen, 2015) pueden ser eficaces en esta línea.

A la vista de lo expuesto, mientras que la inactividad física se ha establecido como un FR, aún se desconoce qué tipo de AF es la más beneficiosa. En este sentido, la discrepancia entre estudios podría deberse al método de medición de la AF, al momento en el que se mide la misma y a la falta de estudios longitudinales al respecto.

No obstante, en relación al efecto nocivo del sedentarismo sobre las funciones cognitivas, se cree que cuando el primero es excesivo existe una alteración de la glucemia, pero que reduciendo la actividad sedentaria o sustituyendo esta por una actividad ligera, se puede mejorar el efecto. Según se ha sugerido, una AF ligera sería capaz de mantener un control glucémico en rangos aceptables que, en definitiva, contribuyen a una mayor salud cerebral, ya que el flujo sanguíneo cerebral se vería menos comprometido cuando no está repetidamente expuesto a alteraciones glucémicas (Figura 1.7). Cabe mencionar que si la perfusión cerebral se reduce, también disminuye el aclaramiento de β A que, a su vez, incrementa la hipoperfusión cerebral generándose un círculo vicioso que puede derivar en una enfermedad neurodegenerativa (Wheeler et al., 2017).

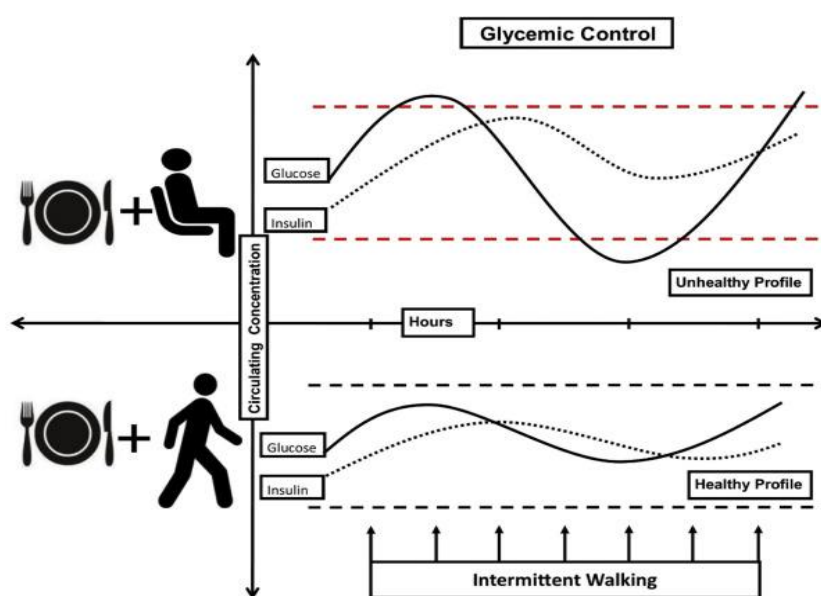


Figura 1.7. Efecto del sedentarismo vs. efecto de la actividad física ligera sobre el perfil de glucosa postprandial (Wheeler et al., 2017). Las líneas discontinuas indican los límites para la hipoglucemia y la hiperglucemia. Con el sedentarismo continuado la falta de captación de glucosa conduce a alteraciones de la misma, mientras que durante la actividad física ligera es más probable que los niveles de glucosa se mantengan dentro de un rango aceptable.

Teniendo en cuenta que la AF que generalmente realizan las personas mayores es la ligera (Westerterp, 2008), cabría esperar que si en aquellos sujetos de mediana edad que realizan AF ligera regularmente esta se mantiene y si en aquellos sujetos, cuya AF es generalmente sedentaria esta se sustituye por AF ligera, se contribuiría a mantener una mejor función cognitiva o a retrasar el deterioro de la misma. Aunque no se conocen con exactitud las causas por las que la AF podría resultar beneficiosa en el mantenimiento de la salud cognitiva ni tampoco sobre el tipo

de intensidad que debe realizarse para obtener mejoras a este nivel, los estudios indican que un estilo de vida activo podría ser una herramienta útil en la reducción del riesgo de la EA. Tanto es así, que el grupo de expertos reunidos en la International Conference on Nutrition and the Brain introdujo la AF en su guía para la prevención de la enfermedad (Barnard et al., 2014)

Es preciso señalar la relación entre el sedentarismo y el riesgo cardiovascular (RCV) y que, a su vez, este último es considerado también un FR de la demencia en general y de la EA en particular. Se conoce que un estilo de vida inactivo favorece alteraciones que son claves a la hora de sufrir eventos cardiovasculares, por lo que realizar AF también se considera un factor protector frente a los mismos (Oyeyemi & Adeyemi, 2013; Alves et al., 2016). Además, si se realizan ejercicios aeróbicos es posible mejorar la condición física (CF) en términos de capacidad cardiorrespiratoria (CCR), la cual, recíprocamente, contribuye a permanecer realizando AF durante periodos más largos de tiempo y a mejorar la estructura y la función cerebral (Hayes et al., 2013).

1.4.6. Factores de riesgo cardiovascular

Aunque se considera que existe una relación estrecha entre los FRCV y la demencia y que, en concreto, la patología vascular juega un papel importante en la EA, aún no se conoce la naturaleza exacta de esta relación (Karlsson et al., 2017; Wolters et al., 2018). No obstante, en los estudios realizados se han encontrado diferentes FRCV que tienen que ver con la hipoperfusión cerebral (De la Torre, 2004).

Puesto que tanto la EA como las ECV son alteraciones que están relacionadas con el envejecimiento y que ambas se encuentran entre las principales causas de muerte, el estudio de la relación entre dichas patologías es objeto de interés científico. De hecho, uno de los objetivos de las políticas sanitarias es identificar a aquellas personas con mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular (Fabregate et al., 2012).

Entre los FRCV más importantes que se relacionan con la EA se encuentra la aterosclerosis. Esta última engloba alteraciones como la enfermedad coronaria, HTA, infarto y fallo cardíaco, cuyo estudio se ha convertido en el foco de investigaciones con el objetivo de identificar FR modificables para la EA. La aterosclerosis cursa con el depósito de sustancias lipídicas en las paredes arteriales, formando lo que se conoce como placas de ateroma que traen consigo el estrechamiento arterial, con la

consiguiente disminución del flujo sanguíneo. De este modo, la aterosclerosis se relaciona con el inicio y la progresión de la EA (Yarchoan et al., 2012; Buratti et al., 2015).

Los FR aterogénicos más conocidos son la HTA, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus (DM), la obesidad y el tabaquismo. Todos ellos, a su vez, son FR de la EA (Whitmer et al., 2005; Kivipelto et al., 2006; Barnes & Yaffe, 2011), ya que una exposición acumulativa a dichos FR se asocia a una peor cognición (Yaffe et al., 2014) y, como se ha indicado previamente, pueden jugar un papel importante en la etiología de la enfermedad (De Bruijn & Ikram, 2014).

Asimismo, se conoce que tanto la aterosclerosis como la EA comparten el FR común APOE- ϵ 4, pero su implicación en ambos procesos no se conoce con exactitud (Lathe et al., 2014). En lo que respecta a la exposición a FR de aterosclerosis, existen estudios como es el caso del Estudio del Corazón Framingham (Dawber et al., 1951) o su versión adaptada para la población española denominado Registre Gironí del Cor (REGICOR) (Pérez et al., 1998), en los que se diseñaron unos índices que cuantifican el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en el plazo de una década.

El Estudio del Corazón de Framingham iniciado en 1948 tenía como objetivo identificar aquellos FRCV en personas que no mostrasen síntomas ni hubiesen sufrido un ACV ni ataques cardíacos (Framingham Heart Study, 2017). El estudio propone un índice que contempla los FRCV de edad, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), hábito tabáquico y tensión arterial sistólica (TAS), todos ellos en función del sexo, para los que en cada caso se asigna una puntuación que sirve para calcular el porcentaje de riesgo de daño cardiovascular en un plazo de 10 años (Anexo 7.1). Puntuaciones altas según dichos criterios se han asociado a un menor volumen cerebral, a un mayor DC y a un mayor progreso de este último (Glodzik et al., 2011; Jefferson et al., 2015b; Viticchi et al., 2015). Por tanto, es lógico defender que el riesgo futuro de alteraciones cardiovasculares y el de demencia se encuentren relacionados por FR comunes.

Dado que se ha constatado que con el uso del índice Framingham sobre la población española se sobreestima el RCV (D'Agostino et al., 2001, Marrugat et al., 2003a), el más utilizado en nuestro entorno es el índice REGICOR (Pérez et al., 1998). La adaptación del índice REGICOR consistió en estimar la media del riesgo de la población española teniendo en cuenta la prevalencia e incidencia acumulada

de ECV (Marrugat et al., 2003b), convirtiéndose en un buen predictor de afecciones coronarias en personas españolas entre los 35-74 años (Marrugat et al., 2007). Para completar este índice, deben tenerse en cuenta los datos relativos al sexo, la edad, el colesterol total, el colesterol HDL, el hábito tabáquico, la TAS y la DM. Para cada categoría se asigna una puntuación a cada persona, cuyo valor indica el porcentaje de RCV en un plazo de 10 años (Anexo 7.2).

Cabe indicar, que la diferencia entre el índice de RCV según Framingham y el índice de RCV según REGICOR radica en que el primero contempla el tratamiento antihipertensivo y el segundo clasifica a los sujetos en función del FRCV de DM.

Como se ha mencionado previamente, durante los últimos años, los hallazgos de los estudios observacionales relativos a la demencia han revelado que los FR metabólicos y vasculares en personas de mediana edad incrementan el riesgo de desarrollarla (Sindi et al., 2015b). Por tanto, es de interés contar con herramientas que cuantifiquen el riesgo de demencia (RD), ya que de este modo se pueden diseñar estrategias dirigidas a prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad.

Basándose en dichos FR, se desarrolló la escala de RD *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia* (CAIDE) a fin de identificar personas con riesgo incrementado de desarrollar EA en 20 años y que pudieran necesitar intervenciones preventivas a este respecto (Kivipelto et al., 2006).

Mediante el uso de los criterios CAIDE se puede calcular la probabilidad de desarrollar demencia en un futuro en base a los FR individuales (Virta et al., 2013; Exalto et al., 2014). Los FR que se tienen en cuenta para el cálculo del RD según la escala CAIDE son: la edad, los años de educación, el sexo, la TAS, el índice de masa corporal (IMC), la inactividad física y el colesterol total. Una puntuación igual o mayor a 6 puntos indica la presencia de FR modificables (Sindi et al., 2015a).

Posteriormente, se desarrolló un segundo Modelo que, además de los anteriores, incluía el FR genético que se fundamenta en ser portador del alelo APOE- ϵ 4 (Kivipelto et al., 2006) (Anexo 7.3).

En lo que respecta a los dos Modelos de la escala CAIDE, en un estudio sueco se halló que al obtener puntuaciones altas, sobre todo en la versión de la escala CAIDE que incluye el genotipo APOE- ϵ 4 (Modelo 2), se tiende a identificar pacientes con propensión a una patología cerebral. Según los investigadores, la capacidad de

la escala para detectar sujetos con riesgo de patología cerebral puede explicarse por sus enlaces con la EA/neurodegeneración y/o con los procesos cerebrovasculares patológicos. De este modo, concluyeron que el Modelo 2 de la escala CAIDE es mejor predictor del RD que el Modelo 1 (Enache et al., 2016).

- Hipertensión arterial y Enfermedad de Alzheimer:

La HTA se refiere a aquellas cifras de TAS ≥ 140 mm Hg y de tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mm Hg. El mantenimiento de la TAS y la TAD en rangos normales (TAS=120 mm Hg y TAD=80 mm Hg) es importante para que órganos como el corazón, el cerebro o los riñones funcionen correctamente. Las complicaciones de la HTA causan 9,4 millones de muertes anuales a nivel mundial y es la causa de al menos el 45% de las muertes por cardiopatías y del 51% de las muertes por ACV (World Health Organization, 2013).

La HTA causa el engrosamiento de las paredes de los vasos y reduce la elasticidad de los mismos provocando un estrechamiento de su luz. Todo ello resulta en la reducción del flujo sanguíneo que también ocurre a nivel cerebral comprometiéndose, por tanto, la integridad de la BHE. De hecho, se ha detectado la reducción del volumen de estructuras cerebrales generalmente afectadas por la EA, como es el hipocampo, en aquellas personas con registros de HTA en los 15 años anteriores (Santos et al., 2017). Además, aunque son necesarias más investigaciones, se ha encontrado que la HTA también se asocia con la amiloidogénesis (Power et al., 2013; Wiesmann et al., 2013). De este modo, la HTA se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar EA y el tratamiento antihipertensivo con la reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad (Barnes & Yaffe, 2011; Santos et al., 2017).

- Hipercolesterolemia y Enfermedad de Alzheimer:

Aproximadamente el 25% del colesterol total presente en humanos se localiza en el cerebro (Björkhem & Meaney, 2004). A pesar de que es complicado explicar la relación entre la hipercolesterolemia y la EA, según se ha indicado, los niveles de colesterol influyen sobre el aclaramiento de βA y en la formación de ONF, por lo que niveles altos de colesterol sérico se relacionan con el riesgo de DCL y de EA (Santos et al., 2017). A este respecto, cabe señalar la asociación entre el colesterol y la aterosclerosis y la de esta con la EA (Lathe et al., 2014). En lo relativo al tratamiento con estatinas, se cree que puede reducir el inicio de la EA o prevenir su progresión,

pero también se han realizado estudios en los que no se ha detectado un beneficio clínico en la reducción del riesgo frente a la enfermedad (Li et al., 2007; Feldman et al., 2010).

- *Diabetes Mellitus y Enfermedad de Alzheimer:*

La DM es una alteración metabólica compleja que se diagnostica cuando los niveles de glucosa plasmática en ayunas son ≥ 126 mg/dl o, cuando en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, la misma en sangre a las 2 horas es ≥ 200 mg/dl (American Diabetes Association, 2016). Actualmente, hay 366 millones de personas diabéticas en el mundo y se espera que para el año 2030 haya 552 millones (Calderón et al., 2013). Aunque la relación entre la DM y la demencia es controvertida, la primera se ha identificado como FR de demencia en general y de la EA en particular, ya que se ha observado que la incidencia de cualquier tipo de demencia es mayor en sujetos diabéticos que en no diabéticos (Biessels et al., 2006). La deficiencia insulínica y la resistencia a esta son mediadores en el proceso de neurodegeneración de la EA. Por ello, algunos autores han propuesto denominar la EA como “DM tipo 3” (De la Monte, 2014; Ahmed et al., 2015), ya que los genes que codifican la insulina también se expresan en el cerebro (De la Monte & Wands, 2008). No obstante, esta teoría no está del todo clara (Kandimalla et al., 2017).

- *Obesidad y Enfermedad de Alzheimer:*

Los mecanismos por los que la obesidad (IMC ≥ 30) influye sobre el estado cognitivo siguen siendo objeto de investigación, pero la obesidad en la mediana edad se ha relacionado con un mayor riesgo de EA (Whitmer et al., 2005). Sin embargo, en edades más avanzadas, la obesidad se ha asociado con un menor RD, mientras que un IMC bajo, tanto en la mediana edad como en edades más avanzadas, se ha asociado a un mayor RD (Barnes & Yaffe, 2011; Baumgart et al., 2015). Por tanto, la relación de la obesidad con la EA parece estar influenciada por la edad.

- *Tabaquismo y Enfermedad de Alzheimer:*

Se considera que el consumo de tabaco es un FRCV y de EA, ya que acelera la aterosclerosis y puede inducir estrés oxidativo, lo que causa la muerte neuronal. Asimismo, se ha observado que el riesgo de EA aumenta en fumadores que son portadores de APOE- $\epsilon 4$ (Cataldo et al., 2010; Durazzo et al., 2014; Zhong et al., 2015).

1.5. Hipótesis

Como se ha expuesto anteriormente, son múltiples los factores que contribuyen al desarrollo de la demencia y, en lo que respecta a la Enfermedad de Alzheimer, parte de las investigaciones de los últimos años se ha centrado en el estudio de los biomarcadores de la enfermedad. En este sentido, se ha indicado que las altas concentraciones en líquido cefalorraquídeo de tau, sobre todo de p-tau, y que los bajos niveles de βA , mayormente de la isoforma 42, son marcadores de interés en la neuropatología de la misma.

Asimismo, se ha observado que la alteración de la concentración de los mencionados biomarcadores puede depender de diversos factores y, por ello, se analizarán los cambios de la concentración en líquido cefalorraquídeo de tau, p-tau, βA_{40} , βA_{42} y del ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ que se relacionan con algunos factores físicos y de salud.

Teniendo en cuenta lo anteriormente indicado, por un lado, se espera encontrar una asociación indicativa de un menor riesgo frente a la Enfermedad de Alzheimer entre los indicadores del estado físico y de salud favorables y los biomarcadores de la patología y, por otro, una relación sugerente de un mayor riesgo frente a la misma entre los indicadores físicos y de salud inadecuados y los biomarcadores.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Estudiar la relación de los indicadores del estado físico y de salud con los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo en una muestra de personas adultas cognitivamente sanas.

2.2. Objetivos específicos

- **Objetivo 1** _____

Describir las características sociodemográficas, del estado físico y de salud, así como de la concentración de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo de hombres y mujeres adultos cognitivamente sanos.

- **Objetivo 2** _____

Correlacionar los parámetros antropométricos, de condición física, de actividad física, bioquímicos y de tensión arterial, así como la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular y de padecer demencia en el futuro con la concentración de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo.

- **Objetivo 3** _____

Analizar el grado de asociación de los parámetros del estado físico y de salud que se correlacionen con los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo mediante Modelos estadísticos ajustados por factores de riesgo de la enfermedad.

- **Objetivo 4** _____

Establecer los indicadores del estado físico y de salud que pueden relacionarse con un mayor o menor riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer en función de las modificaciones observadas en la concentración de los biomarcadores de la enfermedad en líquido cefalorraquídeo.

3. Material y Métodos

3.1. Material

En la Tabla 3.1 se indica el material utilizado para la recogida de datos. Cada material se ha englobado dentro de una categoría de intervención o valoración para su mejor comprensión.

Tabla 3.1. Material utilizado para la obtención de datos.

Material	
<i>Antropometría</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Bioimpedanciómetro tetrapolar Inbody 230. -Tallímetro Seca 206. -Cinta métrica para IMC.
<i>Condición física</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Mancuernas de neopreno Valeo HW5 (de 2,26 kg y 3,62 kg). -Cronómetro (Seiko System S129, Japón). -Cinta métrica para medir distancias.
<i>Actividad física</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Acelerómetros (GT3X). -Cintas elásticas para colocación en cintura de los acelerómetros.
<i>Análisis sanguíneos</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Palomilla de 21G, BD Vacutainer® Safety-Lok, Ref. 367282. -Tubos Vacutainer®: K2E (EDTA) 7.2 mg Ref. 368861, K2E (EDTA) 18.0mg, Ref.367525, SSTTM II Advance Ref.367953, PPT (EDTA K2+GEL) 7/5ml plus HG Ref. 362795. -Material fungible necesario para el procedimiento de extracción sanguínea. -Máquina Cobas de Roche para análisis de valores bioquímicos.
<i>Análisis de LCR</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Aguja Whitacre para punción lumbar de 22G (3.50 IN 0.7 x 90 mm, Ref.401995). -Tubos de polipropileno 15 ml (Ref.188240-Cellstar®Cellreactor™ (greiner bio-one). -Material fungible necesario para el procedimiento de extracción de LCR. -Microtubos (Micronic 0.75 ml V-Bottom Tube range 96-well configuration, Ref. M104.0). -Puntas de pipeta con filtro (libres de RNA, DNA, pirógenos y PCR). -Centrifugadora Eppendorf 5702R (rotor A-4-38). -Pipeta Finnipepette® F2 (Thermo scientific). -Impresora de etiquetas Brady BBP11 (etiquetas BBP11 THT-152-499-3). -Congelador Sanyo vip series MDF-U500VX (Tª= -40 °C). -INNOTEST® hTAU Ag. -INNOTEST® PHOSPHO-TAU181P. -INNOTEST® β- AMYLOID (1-42).
<i>Constantes vitales</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Fonendoscopio 3M Littmann select. -Esfigmomanómetro aneroide Riester minimus III®.
<i>Informática</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Software ActiLife Versión 6 para descarga y análisis de los acelerómetros ActiGraph. -Programa estadístico IBM® SPSS® Statistics Versión 23. -Gestor bibliográfico RefWorks.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.	

3.2. Métodos

3.2.1. Descripción del estudio

Para la realización del presente proyecto, se estudió una cohorte representada por una muestra de personas cognitivamente sanas que fueron seleccionadas para formar parte del Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA), el cual es una investigación longitudinal sobre la EA preclínica.

El protocolo del PGA se aceptó el 20 de octubre de 2010 por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa con código CEIC PGA-2 (Anexo 7.4).

3.2.2. Reclutamiento y selección de la muestra

El reclutamiento de las personas participantes comenzó en septiembre de 2010 y la divulgación del mismo se realizó en medios de comunicación diferentes, y a través de la Asociación de Familiares y Amigos de Personas con Alzheimer y otras demencias de Gipuzkoa (AFAGI).

Aquellas personas interesadas en participar se pusieron en contacto con la Fundación CITA Alzheimer y fueron citadas a una visita informativa durante el primer semestre del año 2011. En esta visita, una de las personas del equipo investigador explicaba todos los detalles del proyecto, así como los riesgos y beneficios de su participación. Los pormenores del estudio se administraron por escrito a cada persona interesada mediante la correspondiente hoja de información al participante aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Guipúzcoa.

Para la selección de los participantes, se establecieron como criterios de inclusión ser hombre o mujer entre 40 y 80 años, y firmar el consentimiento para participar en el PGA y para la extracción de muestras (Anexo 7.5).

Entre mayo del 2011 y diciembre del 2012 se llevó a cabo la primera visita y comenzó la recopilación de datos. Las visitas se realizaron en la Fundación CITA Alzheimer en dos sesiones con un intervalo de tiempo de una semana. La duración total de la visita fue de aproximadamente 9 horas en las que se llevaron a cabo valoraciones que se detallan en el Apartado 3.2.3.

Posteriormente, fueron descartados aquellos sujetos que padecían una demencia de cualquier grado según los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales (DSM-IV) y del *Clinical Dementia Rating* (CDR), los que obtuvieron una puntuación menor a 26 puntos en el Mini-examen del estado mental (MMSE), los que padecían una enfermedad neurológica, psiquiátrica o sistémica que pudiera justificar una demencia o DC, los que poseían limitaciones sensoriales que impidiesen la realización de pruebas cognitivas y la imposibilidad de realizar una resonancia magnética (RM).

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión expuestos, la muestra estuvo representada por 205 personas de las cuales 99 eran hombres y 106 eran mujeres. Una vez aclaradas las dudas de los voluntarios y revisados los criterios de inclusión y exclusión, se les entregó el consentimiento informado para ser firmado por parte del voluntario y el investigador. Además, también se solicitó la firma del documento de autorización requerida por la ley de protección de datos (Anexo 7.6).

Tras esta primera fase (PGA-1), en mayo de 2014 comenzó la segunda (PGA-2), que se extendió hasta mayo de 2015. De nuevo volvió a recopilarse toda la información que se había recogido en la fase anterior y, además, se incluyeron pruebas relativas a la CF de los participantes y se les realizó una monitorización de la AF realizada por los mismos. Estas pruebas fueron llevadas a cabo por el grupo de Envejecimiento y Actividad Física de la Universidad País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. De este modo, el presente trabajo se centró en el análisis de la información recabada durante el PGA-2. Cabe añadir, que actualmente se está llevando a cabo la recopilación de datos de la tercera fase del proyecto (PGA-3). Para una mejor comprensión de la secuencia de las diferentes fases a lo largo del tiempo, se expone un cronograma en la Figura 3.1.

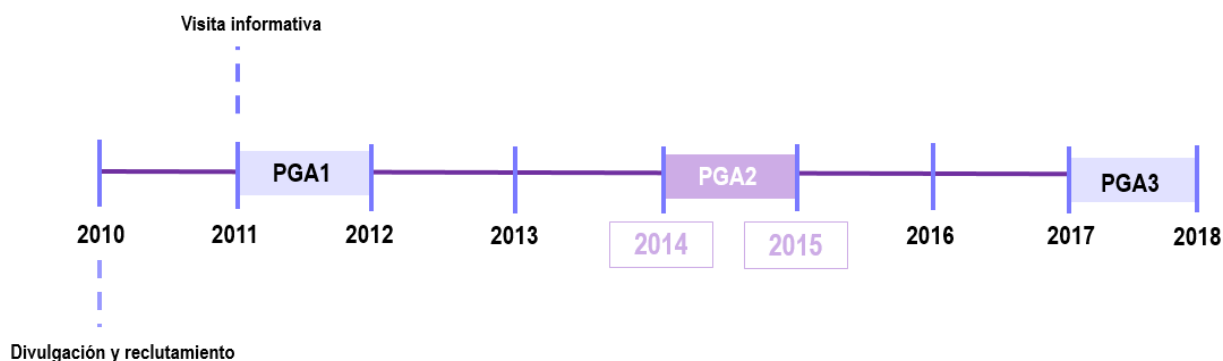




Figura 3.1. Cronograma de las diferentes visitas a lo largo del tiempo. La recogida de datos para este trabajo se realizó durante el periodo 2014-2015. **PGA:** Proyecto Gipuzkoa Alzheimer.

3.2.3. Fases de la intervención

Los datos se recogieron mediante las consultas a las que acudían los voluntarios. En dichas consultas se llevaron a cabo las siguientes pruebas de evaluación: **1)** Enfermería (toma de muestras biológicas, electrocardiograma, toma de constantes, medidas antropométricas); **2)** Neurología (antecedentes personales, fármacos, historia familiar, historia clínica, exploración neurológica, años de educación, cuestionarios de síntomas cognitivos, ansiedad y depresión); **3)** Neuropsicología (pruebas de función cognitiva); **4)** Neuroimagen (RM estructural, RM funcional); **5)** Dieta y estilos de vida (alimentación, AF, consumo de suplementos, consumo de alcohol, consumo de tabaco, consumo de otras drogas, calidad del sueño); **6)** Entrevista estructurada y administración de cuestionarios a un informador (previa autorización del voluntario/a) sobre síntomas cognitivos, síntomas conductuales y psicológicos, y capacidad funcional; **7)** Punción lumbar y recogida de muestras de LCR; **8)** CF y colocación de un acelerómetro para la monitorización de la AF realizada durante aproximadamente una semana.

Para el presente trabajo, centrado en el PGA-2, se tuvieron en cuenta las variables relacionadas con los motivos de participación, las demográficas, las antropométricas, la CF, la AF, los análisis sanguíneos y la tensión arterial (TA), los biomarcadores de la EA en LCR y las de RCV y de RD. Como se ha indicado previamente, las valoraciones se realizaron en dos sesiones a lo largo de una semana. Para facilitar la comprensión de la secuencia de la recogida de los datos, en la Tabla 3.2 se detallan las distintas intervenciones, valoraciones y mediciones llevadas a cabo con cada participante.

Tabla 3.2. Intervenciones y valoraciones realizadas con cada participante.

Intervención-Valoración	Primera sesión	Segunda sesión
<i>Consulta de enfermería</i>	Extracción sanguínea Toma de TA Antropometría	
<i>Consulta de neurología</i>	Motivo de participación AAFF de demencia Edad Años de educación	Punción lumbar
<i>Condición física</i>	SFT	
<i>Actividad física</i>	Colocación de acelerómetro	Devolución de acelerómetro

TA: Tensión arterial; **AAFF:** Antecedentes familiares; **SFT:** *Senior Fitness test*

A continuación, se describen los parámetros objeto de estudio y los procedimientos realizados para cada caso:

- Extracción y análisis sanguíneo:

La extracción de sangre siempre se realizó a primera hora de la mañana (7:30-8:30h), para lo que fue necesario que los voluntarios permaneciesen con un periodo de ayuno de 8 horas.

Mediante la analítica sanguínea se determinaron los parámetros bioquímicos: glucosa basal, colesterol total, colesterol HDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos. Todos ellos cuantificados y expresados en mg/dl.

Además, para conocer si cada participante era o no portador del alelo APOE- ϵ 4, fue necesario realizar un análisis de genotipado llevado a cabo en el laboratorio de neurociencias del Instituto Bionostia. Los sujetos fueron clasificados como portadores o no portadores de este alelo.

- Toma de constantes vitales:

Se determinaron la TAS y la TAD en mmHg. La medición se realizó con esfigmomanómetro aneroide Riester minimus III. Para la toma de la TA, los participantes debían tumbarse en decúbito supino y permanecer así durante 3 minutos de reposo. Posteriormente, se midió la TA en los dos brazos con un descanso de 3 minutos entre la toma de un brazo y la del otro. Para finalizar, se calculó la media de las dos mediciones.

- Antropometría:

Para la medición del perímetro de la cintura (cm), se utilizó una cinta métrica calibrada y la medición se realizó tomando como punto de partida el punto medio situado entre la cresta iliaca y el margen costal inferior. Para poder calcular el índice cintura-cadera (ICC) [perímetro cintura (cm)/perímetro cadera (cm)], también fue necesario medir el perímetro de la cadera, para lo que se utilizó la misma cinta métrica que en la medición del perímetro de la cintura.

La altura (cm) se midió con el tallímetro Seca 206. Para su medición, los voluntarios permanecieron en ropa interior y descalzos. La posición que debían adoptar para tallar a los participantes fue de espalda al tallímetro y manteniendo

el contacto entre este y la parte posterior de la cabeza (conservando el plano Frankfort), la espalda, los glúteos y los talones. El peso (kg) se midió con el bioimpedanciómetro tetrapolar InBody 230. La determinación del mismo se realizó con al menos dos horas de ayuno, con la vejiga vacía, en ropa interior y descalzo.

El IMC se calculó mediante la fórmula peso/talla² en kg/m². Teniendo en cuenta el IMC, la población de estudio fue subdividida en las diferentes categorías que contempla la Organización Mundial de la Salud (OMS): bajo peso, normopeso, sobrepeso, obeso de clase I y obeso de clase II (World Health Organization, 2004). Según estos criterios, se consideraron obesos los sujetos con un IMC ≥ 30 kg/m².

Asimismo, se recogieron los relativos a la masa muscular (kg), la masa grasa corporal (kg), la masa libre de grasa (kg), la grasa corporal total (%), el agua corporal total (kg) y el metabolismo basal (kcal/día). Para su cuantificación, se utilizó el Bioimpedanciómetro tetrapolar InBody 230. La determinación de estos, al igual que en el caso anterior, se realizó con al menos dos horas de ayuno, con la vejiga vacía, en ropa interior y descalzo.

- Motivo de participación en el estudio y variables sociodemográficas:

La información relativa a estas variables se recabó mediante las entrevistas realizadas en las consultas de neurología.

- Senior Fitness Test:

A fin de conocer la CF de los participantes, se utilizó la batería de pruebas diseñada para personas mayores llamada *Senior Fitness Test* (SFT). Las pruebas que se recogen dentro de dicha batería fueron diseñadas por Rikli y Jones, cuyo propósito es valorar la CF funcional de las personas mayores (60-94 años) de forma práctica y segura.

Dicha CF funcional se define como "*la capacidad física para desarrollar las actividades normales de la vida diaria de forma segura e independiente y sin excesiva fatiga*" (Rikli & Jones, 2001).

Mediante la batería SFT se evaluaron la fuerza de las extremidades inferiores (EEII) y de las extremidades superiores (EESS), la CCR, la flexibilidad de las EEII y de las EESS, y la agilidad, el equilibrio y la coordinación. Se describen a continuación los 6 tipos de pruebas que se realizaron.

□ Fuerza de extremidades inferiores

Para valorar la fuerza de las EEII, los participantes del estudio debían sentarse en una silla sin reposabrazos, con la espalda recta, los pies en contacto con el suelo y con los brazos cruzados sobre el pecho. Desde esa posición inicial, al aviso del examinador, los participantes debían ponerse de pie y volver de nuevo a sentarse de la misma forma que al principio, y realizar el mismo movimiento tantas veces como les fuese posible en un plazo de tiempo de 30 segundos que fueron contabilizados mediante un cronómetro.

Finalmente, se registraron las veces que los participantes hubiesen podido realizar el ejercicio completo en ese plazo de tiempo. En este caso, la valoración solo se realizó una sola vez con cada participante. En la Imagen 3.1 se indica cómo se realizó la prueba.

Para la realización del test, la silla se encontraba apoyada contra la pared. Si los voluntarios referían dificultad para realizarla, se apuntaba en observaciones y en caso de no poder ejecutarse, no se realizaba la valoración y se apuntaba la razón.



Imagen 3.1. Sentarse y levantarse de una silla (Rikli & Jones, 2001).

□ Fuerza de extremidades superiores

Con el objetivo de valorar la fuerza de las EESS, los participantes del estudio debían sentarse en una silla sin reposabrazos y con la parte dominante del cuerpo cerca del borde de la silla, la espalda debía permanecer recta y con los pies apoyados en el suelo.

Para la realización de esta prueba, fue necesario el uso de una mancuerna de 2,26 Kg para el caso de las mujeres y de 3,62 Kg para el caso de los hombres. Los

voluntarios debían coger la mancuerna con la extremidad superior dominante y colocarla en posición perpendicular al suelo, con la palma de la mano orientada hacia el cuerpo y con el brazo en posición de extensión. Tomando como punto de partida dicha posición, los participantes debían levantar la mancuerna con una rotación gradual de la muñeca y completar la flexión del brazo hasta que quedase la palma de la mano hacia arriba para que, posteriormente, el brazo volviese a la posición inicial de extensión, mientras se rotaba la muñeca orientada hacia el cuerpo.

Desde la posición inicial, al aviso del examinador, los participantes debían realizar el ejercicio completo tantas veces como les fuera posible en un plazo de tiempo de 30 segundos que fueron contabilizados mediante un cronómetro.

Finalmente, se registraron las veces que los participantes hubiesen podido realizar el ejercicio completo en ese plazo de tiempo. En este caso, la valoración solo se realizó una sola vez con cada participante. En la Imagen 3.2 se indica cómo se realizó la prueba.

Para la realización del test, la silla se encontraba apoyada contra la pared y a fin de que los participantes mantuviesen fijo el brazo con el que se iba a realizar el ejercicio, se les decía que debían mantener el codo cercano al cuerpo y que solamente debía moverse el antebrazo. Si los voluntarios referían dificultad para realizarla, se apuntaba en observaciones y en caso de no poder ejecutarse, no se realizaba la valoración y se apuntaba la razón.

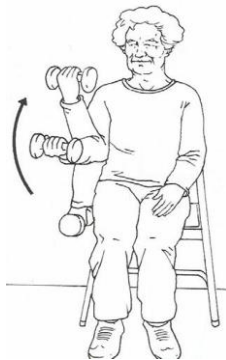


Imagen 3.2. Flexiones del brazo (Rikli & Jones, 2001).

□ Capacidad cardiorrespiratoria

A fin de valorar la CCR, se realizó la prueba de la marcha durante 6 minutos. Para ello, se preparó un circuito rectangular (superficie lisa y no deslizante) de 45,7 metros en total y cada extremo se marcó con un cono. Cada 4,57 metros se hicieron líneas en el suelo para que en el caso de que los participantes no completasen una última vuelta entera, se pudiesen añadir los metros de la vuelta sin finalizar que habían realizado (se escogía la marca más cercana al participante). De todas las pruebas que completan la batería SFT, esta fue la última en realizarse con cada voluntario.

Cuando el examinador daba el aviso, los voluntarios tenían que caminar tan rápido como pudiesen durante 6 minutos cuantificados con un cronómetro y siguiendo el circuito que se había preparado. Cada vez que se completaba una vuelta el examinador le proporcionaba un palillo a cada participante para al final saber el número de vueltas que se habían completado.

Hacia la mitad del tiempo se les avisaba para que los voluntarios supieran el tiempo que quedaba para finalizar la prueba y pudiesen regular el ritmo.

Finalmente, se registraron las vueltas y marcas que los participantes hubiesen podido realizar en el plazo de 6 minutos y se calcularon los metros que se habían recorrido. La valoración solo se realizó una sola vez con cada participante. En la Imagen 3.3 se indica cómo se realizó la prueba.

Si los voluntarios referían dificultad para realizarla, se apuntaba en observaciones y en caso de no poder ejecutarse, no se realizaba la valoración y se apuntaba la razón.

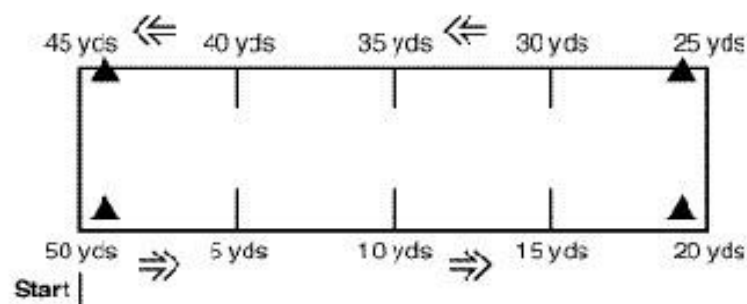


Imagen 3.3. Marcha 6 minutos (Rikli & Jones, 2001).

□ Flexibilidad de extremidades inferiores

Con el objetivo de cuantificar la flexibilidad de las EEII, los participantes debían sentarse al borde de una silla, con una pierna flexionada y tocando el suelo y, con la otra, a la altura de la cadera y lo más extendida posible.

Posteriormente, debían extender los brazos con las manos juntas y flexionar la cadera para tratar de llegar hasta los dedos del pie de la pierna extendida o sobrepasarlos. Si flexionaban la pierna que debía estar extendida se volvía a la posición inicial y se volvía a intentar.

Antes de realizar la prueba los voluntarios hacían un intento con cada pierna para seleccionar la que mejor se adaptase a la prueba. Una vez llegasen a su límite de flexibilidad máxima, debían mantener la posición durante un mínimo de 2 segundos.

Para puntuar la prueba, se medía la distancia que había desde la punta de los dedos de la mano hasta la parte alta del calzado. Si los voluntarios eran capaces de tocar la punta del calzado, se registraba un valor de 0 puntos, si no podían tocar la punta del calzado, se medía la distancia y se registraba la medida en negativo y, si sobrepasaban la punta del calzado, se medía la distancia y se registraba en positivo.

En este caso, la valoración se realizaba dos veces con cada participante y para el análisis estadístico de los datos, se tuvo en cuenta el mejor intento. En la Imagen 3.4 se indica cómo se realizó la prueba.

Para la realización del test, la silla se encontraba apoyada contra la pared. Cuando los participantes realizaban el movimiento de flexión se les pedía que exhalasen y se les hacía saber que no debían sentir dolor. Si los voluntarios referían dificultad para realizarla, se apuntaba en observaciones y en caso de no poder ejecutarse, no se realizaba la valoración y se apuntaba la razón.



Imagen 3.4. Flexión del tronco en silla (Rikli & Jones, 2001).

□ Flexibilidad de extremidades superiores

Para valorar la flexibilidad de las EESS, los participantes debían permanecer de pie con la mano de preferencia sobre el mismo hombro y manteniendo la palma de la mano hacia abajo, así como con los dedos de la mano extendidos.

Desde esa posición inicial, los participantes debían dirigir la mano hacia la parte media de la espalda tan abajo como les fuese posible y manteniendo el codo hacia arriba. Con el otro brazo en la espalda y con la palma de la mano hacia arriba, tenían que tratar de que los dedos medios de ambas manos entrasen en contacto sin que unos tirasen de los otros.

Antes de realizar la prueba los voluntarios hacían un intento con cada brazo para seleccionar aquella dirección (brazo izquierdo arriba y derecho abajo o al revés) que mejor se adaptase a la prueba. A fin de puntuar la prueba, se medía la distancia que había desde la punta de los dedos medios de cada mano.

Si los voluntarios eran capaces de que las puntas de ambos dedos estuviesen en contacto, se registraba un valor de 0 puntos, si los dedos no llegaban a tocarse, se medía la distancia y se registraba la medida en negativo y, si se solapaban, se medía la distancia y se registraba en positivo. En este caso, la valoración se realizaba dos veces con cada participante y para el análisis estadístico de los datos, se tuvo en cuenta el mejor intento. En la Imagen 3.5 se indica cómo se realizó la prueba.

Para la realización del test, no era necesario que los dedos medios estuviesen alineados entre sí. Cuando los participantes realizaban el movimiento de flexión se les pedía que continuasen respirando y se les hacía saber que no debían sentir dolor. Si los voluntarios referían dificultad para realizarla, se apuntaba en observaciones y en caso de no poder ejecutarse, no se realizaba la valoración y se apuntaba la razón.



Imagen 3.5. Juntar las manos tras la espalda (Rikli & Jones, 2001).

□ Agilidad, equilibrio y coordinación

Con el objetivo de valorar la agilidad, el equilibrio y la coordinación, los voluntarios de nuestro estudio debían permanecer sentados en medio de una silla manteniendo la espalda recta, con los pies apoyados en el suelo y con las manos apoyadas sobre los muslos.

Al aviso del examinador, los voluntarios debían levantarse y caminar lo más rápido que pudiesen hasta un cono situado a 2,44 metros de la silla, bordear dicho cono y volver a sentarse en la silla. Con un cronómetro se cuantificaba el tiempo que cada persona había necesitado desde el aviso hasta que volvía a sentarse.

En este caso, la valoración se realizaba dos veces con cada participante y se apuntaba en la hoja de registro. Para el análisis estadístico, se tuvo en cuenta el mejor intento. En la Imagen 3.6 se indica cómo se realizó la prueba.

Para la realización del test, la silla se encontraba apoyada contra la pared. Si los voluntarios referían dificultad para realizarla, se apuntaba en observaciones y en caso de no poder ejecutarse, no se realizaba la valoración y se apuntaba la razón.



Imagen 3.6. Levantarse, caminar y volver a sentarse (Rikli & Jones, 2001).

Para el registro de los datos relativos a cada una de las pruebas, se utilizaron unas hojas en las que se recogían las puntuaciones obtenidas por cada participante en cada una de ellas, así como las observaciones que fuesen oportunas (Anexo 7.7).

- Acelerometría:

Para la medición objetiva de la AF realizada por los participantes, se utilizaron acelerómetros. Estos permiten comprender mejor que otros métodos, como los cuestionarios, las asociaciones de la AF con el envejecimiento y los resultados de salud que se derivan (Schrack et al., 2016). Si se comparan las ventajas con los cuestionarios, cabe señalar que el análisis de estos últimos puede estar sujeto a sesgos, ya que para los sujetos de estudio puede ser complicado tanto cuantificar como conceptualizar actividades ligeras como pueden ser caminar a una velocidad normal o la realización de tareas domésticas y englobarlas dentro del concepto de AF (Sallis & Saelens, 2000; Matthews et al., 2008; Matthews et al., 2012). Por ello, se decidió utilizar estos dispositivos, ya que proporcionan información sobre la cantidad de la AF realizada y sobre la frecuencia, duración e intensidad de la misma. De hecho, se han convertido en una herramienta cada vez más utilizada en estudios que pretenden medir la AF en personas mayores (Troiano et al., 2008; Tucker et al., 2011).

Es preciso destacar que los acelerómetros poseen sensores de aceleración que permiten cuantificar la misma en diferentes planos (anterior-posterior, medio-lateral y vertical) y por eso pueden ser: uniaxiales, biaxiales o triaxiales (Chen & Bassett, 2005). Además de no ser invasivos, son dispositivos de pequeño tamaño que cuentan con baterías de larga duración (30-45 días) permitiendo llevar a cabo una valoración integral y objetiva de la AF realizada (Chen et al., 2012) en todos los rangos de intensidad no detectados mediante cuestionarios. Sin embargo, el uso de los acelerómetros también supone retos metodológicos, como puede ser la determinación del lugar más adecuado de colocación (Hildebrand et al., 2014). A este respecto, se recomienda que estos dispositivos se coloquen lo más cerca posible del centro de masas corporal (Ward et al., 2005), siendo la zona de la cadera la ubicación más típicamente utilizada (Garatachea et al., 2010). Entre las desventajas más importantes destaca la imposibilidad de detectar el gasto energético total de ciertas actividades, como andar en bicicleta, subir cuestas o transportar pesos, ya que la aceleración no varía en tales condiciones (Bassett et al., 2000; Hendelman et al., 2000; Welk et al., 2000).

El tipo de acelerómetro que se empleó para monitorizar la AF de los participantes del estudio fue el GT3X de ActiGraph (Imagen 3.7), cuya empresa fabricante (ActiGraph LLC) se encuentra en Florida (EE.UU). Dicho dispositivo era triaxial, el peso del mismo eran 27 gr y las dimensiones: 3.8x3.7x1.8 cm.



Imagen 3.7. Acelerómetro GT3X de ActiGraph. Con el fin de evitar que los dispositivos midiesen la actividad de forma distinta entre los participantes y en los diferentes días, se les aconsejó que siempre se lo colocasen en la zona derecha de la cadera.

El tiempo para el que se programaron fue desde las 13:00 h del día en el que se les proporcionó el dispositivo hasta las 00:00 h del sexto día siguiente (aproximadamente una semana) y con intervalos de tiempo de 60 “epoch”. En cuanto a las pautas a seguir, se les indicó que se los colocasen al levantarse y que se los retirasen para dormir y para la realización de actividades acuáticas.

A la hora de analizar los datos registrados por los acelerómetros, se tuvieron en cuenta aquellos sujetos que habían mantenido colocado el acelerómetro durante al menos 3 días durante 10 horas al día (Hart et al., 2011). Fueron 28 los participantes que no cumplieron dichos criterios.

Los datos registrados por los dispositivos fueron descargados y analizados con el software ActiLife Versión 6. Los parámetros que se seleccionaron para el análisis estadístico fueron los minutos/día de AF sedentaria, los minutos/día de AF ligera y los minutos/día de AF moderada-vigorosa, los minutos/día de AF vigorosa, los minutos/día de AF muy vigorosa, las cuentas cuentas/minuto al día y el número de pasos diarios.

Dado que no existe consenso sobre el punto de corte de las cuentas/minuto para realizar la clasificación de las diferentes intensidades de AF (Colley et al., 2011; Strath et al., 2012; Kamada et al., 2016; Lebacqz et al., 2016), se estudiaron los que en general se utilizan en la bibliografía (Freedson et al., 1998; Troiano et al., 2008; Copeland & Esliger, 2009; Miller et al., 2010). Finalmente, para la clasificación de las diferentes intensidades de la AF realizada por los participantes, se escogió la propuesta por Freedson y colaboradores (Freedson et al., 1998), ya que además de contemplar una mayor cantidad de categorías de las diferentes intensidades de AF que las demás, es un tipo de clasificación ampliamente utilizado (Matthews et al., 2008; Opendacker et al., 2008; De Souza et al., 2017).

- Punción lumbar, procesamiento y análisis del líquido cefalorraquídeo:

En la mayoría de los casos el procedimiento se realizó por la mañana y fue llevado a cabo por personal cualificado en la consulta de neurología. En cada sujeto se valoraron aquellos factores por los que no fuese recomendable realizar la punción como son: hipertensión intracraneal mediante el fondo de ojo y RM, y si se estaban consumiendo fármacos (anticoagulantes y antiagregantes).

Para la realización de la punción lumbar, los participantes debían permanecer en decúbito lateral. Se desinfectó la piel con povidona yodada y para la anestesia local se utilizó Mepivacaína 2%. El procedimiento se llevó a cabo de forma estéril y se utilizó una aguja Whitacre de 22G. En general, se extrajeron 12 ml de LCR que se recogieron en un tubo de polipropileno. A fin de disminuir el dolor de cabeza posterior al procedimiento, los sujetos permanecieron tumbados durante una hora bajo la supervisión del personal de enfermería. Entre las recomendaciones posteriores al procedimiento se indicaron: llevar una vida tranquila durante las siguientes 24h al procedimiento y mantener una correcta hidratación.

Tras la inmediata extracción del LCR se siguió un protocolo estandarizado para su procesamiento: los tubos se voltearon tres veces y se centrifugaron a 4 °C y 4000 rpm durante 10 minutos. Una vez realizada la centrifugación, se prepararon alícuotas de 0,5 ml que se almacenaron a -80°C hasta su análisis.

Las muestras de LCR se analizaron mediante *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) comercial específico para cada biomarcador (INNOTEST®) en el laboratorio de Neurociencias del Hospital Sant Pau en Barcelona. Se determinaron los niveles de β A1-42 (INNOTEST® β -AMYLOID (1-42)), niveles de proteína tau total (INNOTEST® hTAU Ag) y niveles de p-tau (INNOTEST® PHOSPHO-TAU181P).

Además de los niveles de cada biomarcador, se calculó el ratio β A42/ β A40. Este último se empleó como análisis complementario a los biomarcadores de la EA en LCR, ya que la relación entre las dos isoformas se ha llegado a considerar significativamente mejor que la cuantificación de tan solo β A42 (Spies et al., 2010; Janelidze et al., 2016).

3.2.4. Valoración del riesgo cardiovascular y del riesgo de padecer demencia en el futuro

Para valorar el RCV de los participantes, se utilizaron el índice Framingham y el índice REGICOR (Anexos 7.1 y 7.2). Para poder utilizar dichos índices, fue necesario tener en cuenta algunos datos obtenidos mediante las intervenciones y valoraciones descritas en el apartado anterior. A continuación, se detallan los parámetros que se contemplaron para cada índice y la forma en la que se obtuvieron las puntuaciones que indican el porcentaje de RCV.

Para la cuantificación del RCV según el índice Framingham, se tuvieron en cuenta la edad, el colesterol total, el colesterol HDL, el hábito tabáquico y la TAS, todos ellos en función del sexo. Para cada categoría se asignó una puntuación a cada participante cuyo sumatorio indica el porcentaje de RCV en un plazo de 10 años.

Para poder cuantificar el RCV en base al índice REGICOR, se utilizaron los datos relativos al sexo, edad, colesterol total, colesterol HDL, hábito tabáquico, TAS y DM. Teniendo en cuenta los valores de cada categoría, se calcula el porcentaje de RCV en un plazo de 10 años.

Por otro lado, a fin de conocer el riesgo de padecer una demencia en el futuro, se utilizó la escala CAIDE (Anexo 7.3). La escala se divide en dos Modelos y para el primero se tuvieron en cuenta: edad, años de educación, sexo, TAS, IMC, inactividad física y colesterol total. Para el segundo, se contemplaron los FR anteriormente citados y, además, se consideró si los participantes eran portadores o no portadores del alelo APOE- ϵ 4. Para ambos Modelos se realizó un sumatorio de las puntuaciones obtenidas en cada categoría y, en función de la puntuación total, se calculó el porcentaje de RD.

3.2.5. Análisis estadístico

El análisis de los datos recogidos según se ha indicado anteriormente se realizó con el programa estadístico SPSS versión 23.

Para comparar la normalidad de las variables cuantitativas, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov, ya que la muestra era mayor de 50 sujetos.

Cuando las variables no eran paramétricas, se utilizó el test U de Mann Whitney a fin de detectar las diferencias existentes entre dos grupos (según sexo).

En el caso de las variables cuantitativas que mostraron una distribución normal, se aplicó el test t-Student para muestras independientes con el objetivo de determinar si existían diferencias significativas entre dos grupos (según sexo), y se utilizó la prueba de Levene para comprobar la igualdad de las varianzas.

Para conocer si entre las variables categóricas existían diferencias entre dos grupos (según sexo), se utilizó el test χ^2 .

A fin de conocer si existía correlación entre las variables cuantitativas, aquellas que demostraron una distribución no paramétrica fueron sometidas a una transformación logarítmica para conseguir una distribución de normalidad y homocedasticidad. Las correlaciones que se utilizaron para conocer el grado de asociación entre las variables fueron correlaciones de Pearson.

Aquellas correlaciones que alcanzaron el nivel de significación requerido ($p \leq 0,05$) fueron introducidas en Modelos de regresión lineal y se utilizó el método "intro hacia atrás". En las Tablas de los apartados dedicados al estudio de la relación de las variables analizadas individualmente, así como en las de los análisis conjuntos, se expone el último paso presentado por los Modelos.

4. Resultados y Discusión

4.1. Análisis descriptivo de las variables de estudio

A continuación, se muestran los resultados relativos a los voluntarios que compusieron la muestra. Para ello, se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés de todos los participantes y de cada sexo.

4.1.1. Composición de la muestra

La muestra estaba compuesta por 205 personas de las cuales 99 eran hombres y 106 eran mujeres, representando unos porcentajes del 48,3% y del 51,7% respectivamente, por lo que se puede considerar que esta se encontraba equilibrada en cuanto al sexo.

4.1.2. Motivo de participación en el estudio

Se consideró de interés conocer las razones que motivaron a los voluntarios a participar en la investigación. Para conocer este dato, se plantearon las tres posibilidades siguientes: estar preocupados/as por tener fallos de memoria, no tener síntomas, pero estar preocupados/as por los AAFF de demencia y, por último, no referir ninguna preocupación ni síntoma (Tabla 4.1 y Figura 4.1).

Tabla 4.1. Distribución de los motivos de participación en el proyecto. Motivo 1: Estoy preocupado/a porque tengo fallos de memoria. **Motivo 2:** No tengo síntomas, pero me preocupan mis antecedentes familiares. **Motivo 3:** Nada, soy solo voluntario. Se representan el número y porcentaje de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico Chi cuadrado y el nivel de significación (p).

Motivo	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	Chi cuadrado	p
1	23 (11,2)	16 (16,2)	7 (6,6)		
2	47 (22,9)	18 (18,2)	29 (27,4)	6,049	0,049
3	135 (65,9)	65 (65,7)	70 (66)		

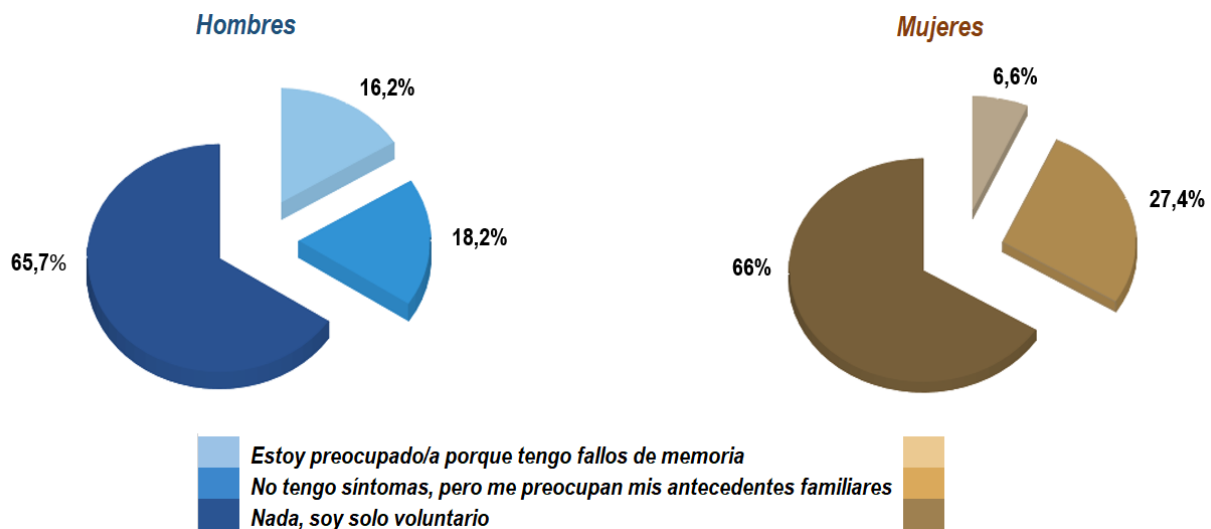


Figura 4.1. Motivo de participación en el estudio de hombres y mujeres.

Puesto que la preocupación por los AAFD de demencia fue lo que motivó a participar a algunos de los voluntarios, también se recogió información sobre los mismos (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Antecedentes familiares de demencia. Las categorías se definieron como: **ambos progenitores con demencia, padre con demencia, madre con demencia, hermanos con demencia, sin familiares con demencia y sin antecedentes directos de demencia**. Se representan el número y porcentaje de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico Chi cuadrado y el nivel de significación (p).

Antecedentes familiares de demencia	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	Chi cuadrado	p
<i>Progenitores</i>	18 (9)	10 (10,3)	8 (7,7)	9,647	0,086
<i>Padre</i>	39 (19,4)	23 (23,7)	16 (15,4)		
<i>Madre</i>	85 (42,3)	32 (33)	53 (51)		
<i>Hermanos</i>	4 (2)	3 (3,1)	1 (1)		
<i>Sin familiares</i>	33 (16,4)	20 (20,6)	13 (12,5)		
<i>Sin AAFD directos</i>	22 (10,9)	9 (9,3)	13 (12,5)		

Con respecto a los participantes que estaban preocupados porque referían fallos de memoria, eran más hombres que mujeres los que se encontraban en esta condición. En cambio, eran más mujeres que hombres las que se encontraban preocupadas por sus AAFD de demencia a pesar de no referir síntomas, así como las que decidieron participar en el estudio sin referir preocupación, síntomas, ni AAFD de demencia.

Tal nivel de participación por parte de hombres y de mujeres, que en principio no mostraba preocupación ni síntomas ni AAFD de demencia, pudo deberse a una inquietud global a desarrollar la EA en un futuro. Según se estima, el número de personas que padecerá una demencia en el año 2050 a nivel mundial aumentará a 131,5 millones, siendo actualmente 46,8 millones de personas las afectadas (Prince et al., 2015a).

La prevalencia de la EA es mayor en mujeres que en hombres y sobre todo en edades más avanzadas (Miech et al., 2002), pero los motivos de esto aún no están claros. De hecho, se asume que las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al riesgo de desarrollar la EA deben continuar siendo objeto de estudio, puesto que es posible encontrar resultados contradictorios al respecto (Pike, 2017). En cuanto a las tasas de prevalencia e incidencia de la EA en Europa, también son mayores en el caso de las mujeres que en el de los hombres (Niu et al., 2016).

Si atendemos a las tasas de mortalidad de la EA en Euskadi, entre los años 2004-2011 se produjo un aumento gradual de las mismas por cada 100.000 habitantes (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013). Este hecho también podría haber reforzado el alto grado de participación en nuestro trabajo de personas que no referían preocupación alguna.

En lo referente a las diferencias entre ambos sexos relacionadas con el motivo por el que decidieron participar en el estudio, el análisis realizado estableció que existían diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ($p=0,049$). Dado que la vulnerabilidad de las mujeres frente a la de los hombres a ser afectadas por la EA parece ser mayor, se han realizado estudios que han propuesto que el riesgo aumentado es debido a factores biológicos, como la influencia de las hormonas reproductivas (Podcasy & Epperson, 2016), de la escolarización y de la ocupación (Tensil et al., 2017). Aunque se conoce que la neurodegeneración y la clínica aparecen de forma más rápida en mujeres una vez que se sospecha el diagnóstico (Sinforiani et al., 2010; Hebert et al., 2013; Lin et al., 2015; Laws et al., 2016), existen pocas investigaciones que consideran las características asociadas al sexo como la causa por la que existe mayor tendencia de padecer EA en el caso de las mujeres (Carter et al., 2012). Aparte de la mayor posición de riesgo por parte de las mujeres con respecto a la EA, otra posible razón que explicaría la mayor participación en este caso por parte de ellas que de ellos, sería la sensibilización hacia la enfermedad. Generalmente, son las mujeres las principales cuidadoras de los miembros familiares afectados por

la EA (Carter et al., 2012). Concretamente, más del 70% de los cuidadores de enfermos de EA son mujeres, para las que supone una carga de trabajo que se sitúa en torno a las 40 horas semanales (Alzheimer's Association, 2012). A esto último se puede añadir que las mujeres cuentan con menor apoyo social y una salud física y psicológica más debilitada. Además, los cuidadores de personas con EA y otras demencias sufren mayores niveles de estrés que los cuidadores de pacientes con otras alteraciones (Carter et al., 2012). Por todo ello, podría explicarse la alta participación en nuestra investigación tanto de hombres como de mujeres y que la de estas últimas fuese mayor.

En lo referente a los AAFF, los maternos eran los más representativos y, en concreto, eran más mujeres que hombres las que poseían este tipo de antecedentes. De este modo, las mujeres estaban en una posición menos ventajosa con respecto a los hombres. Este hecho es destacable, ya que son varios los autores que defienden que poseer AAFF maternos supone un mayor riesgo de desarrollo de la patología (Berti et al., 2011; Honea et al., 2012; Mosconi et al., 2013), lo cual sugiere una fuerte asociación entre la EA y el sexo femenino.

4.1.3. Variables sociodemográficas

Las variables sociodemográficas que se analizaron fueron: la edad y los años de educación (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Edad y años de educación. Ambos datos se expresan en años. Se representan la media y la desviación estándar de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico utilizado y el nivel de significación (p).

Datos sociodemográficos	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	t de Student = (t) U de Mann-Whitney = (u)	p
<i>Edad (años)</i>	61 ± 6,8	61,5 ± 6,6	60,5 ± 6,9	1,063 ^(t)	0,289
<i>Educación (años)</i>	13,7 ± 3,7	13,8 ± 3,7	13,5 ± 3,7	-0,476 ^(u)	0,634

La media de edad de la muestra total era de 61±6,8 años y el promedio de años de educación de los 205 participantes era de 13,7±3,7 años. A pesar de que la participación de las mujeres era ligeramente superior a la de los hombres, no se encontraron diferencias en la media de edad de ambos grupos. En el caso de los hombres la media de edad era de 61,5±6,6 años y en el de las mujeres de 60,5±6,9 años.

En lo que respecta a la media de años de educación, los hombres obtuvieron un promedio mayor que las mujeres, aunque la diferencia no era significativa. Dado que los indicadores de la educación se han asociado con la función cognitiva (Lee et al., 2003), es conveniente subrayar la importancia de contar con los datos referentes al nivel de educación de los participantes en este trabajo. De hecho, existen estudios que avalan que un bajo nivel de educación se asocia a un mayor riesgo de desarrollar la EA (Bennett et al., 2003; Caamaño-Isorna et al., 2006). De este modo, se podría esperar que las mujeres de nuestro trabajo pudieran estar expuestas a un riesgo mayor de padecer la enfermedad con respecto a los hombres. Sin embargo, también hay investigaciones que respaldan que un nivel bajo de educación no explica el mayor riesgo en mujeres (Letenneur et al., 1999).

4.1.4. Análisis antropométrico

A continuación, se indican los resultados relativos a la antropometría de los participantes (Tabla 4.4).

Tabla 4.4. Variables antropométricas analizadas. Las unidades de cada una de las variables se indican junto a cada parámetro. Se representan la media y la desviación estándar de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para el caso de las variables cuantitativas y el número y porcentaje en el caso de la variable categórica denominada IMC OMS, así como el estadístico utilizado y el nivel de significación (p). **ICC:** Índice cintura-cadera; **IMC:** Índice de Masa Corporal; **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

Parámetros antropométricos	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	Estadístico	p
<i>Masa muscular (kg)</i>	27,7 ± 6,1	33,1 ± 3,8	22,8 ± 2,9	21,509 ^(t)	<0,001
<i>Masa grasa corporal (kg)</i>	21,8 ± 7,6	22,3 ± 7,5	21,3 ± 7,7	0,889 ^(t)	0,375
<i>Masa libre de grasa (kg)</i>	50,1 ± 10,1	58,8 ± 6,4	42,0 ± 4,8	21,077 ^(t)	<0,001
<i>Grasa corporal total (%)</i>	30 ± 7,6	27,0 ± 6,5	32,9 ± 7,5	-5,939 ^(t)	<0,001
<i>Agua corporal total (kg)</i>	36,8 ± 7,4	43,3 ± 4,8	30,8 ± 3,5	21,361 ^(t)	<0,001
<i>Metabolismo basal (kcal/día)</i>	1453 ± 219,1	1641 ± 128,9	1277 ± 103,9	21,091 ^(t)	<0,001
<i>Perímetro cintura (cm)</i>	92,4 ± 11,1	98 ± 9,2	87 ± 10,1	8,08 ^(t)	<0,001
<i>ICC</i>	0,95 ± 0,05	0,94 ± 0,04	0,95 ± 0,05	-0,879 ^(t)	0,380
<i>Altura (cm)</i>	165,7 ± 8,2	171,4 ± 5,9	160,4 ± 6,3	12,753 ^(t)	<0,001
<i>Peso (kg)</i>	71,9 ± 13,7	81,2 ± 10,7	63,3 ± 10,1	-9,73 ^(t)	<0,001
<i>IMC</i>	26,1 ± 3,9	27,6 ± 3,3	24,6 ± 4,1	-6,111 ^(u)	<0,001
<i>Bajo peso</i>	4 (2)	0 (0)	4 (3,8)		
<i>Normopeso</i>	79 (38,5)	18 (18,2)	61 (57,5)		
<i>IMC OMS n (%)</i>					
<i>Sobrepeso</i>	93 (45,4)	58 (58,6)	35 (33)	45,472 ^(x²)	<0,001
<i>Obeso clase I</i>	23 (11,2)	20 (20,2)	3 (2,8)		
<i>Obeso clase II</i>	6 (2,9)	3 (3)	3 (2,8)		

(t)= t de Student; (u)= U de Mann-Whitney; (x²)=Chi cuadrado

Según el análisis realizado, se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres para todos los parámetros antropométricos, salvo en los casos de la masa grasa corporal y el ICC. Asimismo, era esperable que en la mayoría de los casos los hombres obtuviesen cifras más altas que las mujeres, dadas las diferencias antropométricas notables que existen entre ambos sexos (Fragala et al., 2012).

A medida que se envejece, son habituales los cambios antropométricos y algunos de estos se han asociado negativamente con el DC. Por un lado, se ha encontrado que la reducción de la masa muscular es de aproximadamente 1,9 kg por década en los hombres y de 1,1 kg por década en las mujeres (Janssen et al., 2000). Esto es importante porque la sarcopenia se asocia con la disfunción cognitiva y puede ser un indicador de riesgo tanto de discapacidad como de demencia (Tolea & Galvin, 2015). Además, se ha observado que una baja masa muscular está fuertemente asociada al DC en mujeres (Nourhashémi et al., 2002).

Por otro lado, la grasa corporal total podría estar relacionada de forma positiva con la función cognitiva, ya que esta contiene leptina y estrógenos, los cuales son considerados como neuroprotectores. Por ello, es lógico que haya estudios que vinculan un IMC alto con un mejor estado cognitivo (Bagger et al., 2004; Atti et al., 2008). Sin embargo, en otros trabajos se ha concluido que un mayor IMC se relaciona con un incremento del RD (Whitmer et al., 2005; Anstey et al., 2011).

Otro de los cambios físicos que acontecen al envejecer son los relativos al agua corporal. De hecho, el agua corporal comienza una disminución a partir de los 60 años en ambos sexos. Sin embargo, la reducción es más intensa en mujeres a partir de esa edad (Chumlea et al., 1999). Según se sugiere en la bibliografía, el agua corporal juega un papel importante en el DC, ya que la deshidratación también se ha asociado con una aceleración en la progresión de la EA (Sfera et al., 2016).

Asimismo, se consideró de interés contar con los datos referentes al metabolismo basal, puesto que según se conoce, el envejecimiento se asocia a una pérdida de reservas fisiológicas, a alteraciones homeostáticas y a una inferior respuesta hacia el estrés (Shock, 1969) convirtiendo a la persona más vulnerable hacia la enfermedad, a que la recuperación de las enfermedades sea más costosa y, en definitiva, a ser más susceptible a lesiones (Frisard & Ravussin, 2006). Por tanto, todo ello puede desencadenar que el organismo requiera más energía para hacer frente a esos cambios a fin de poner en marcha los procesos biológicos para el mantenimiento de la vida. De hecho, hay estudios que indican que una elevación crónica de la

tasa metabólica basal aumenta el riesgo de mortalidad (Floyd et al., 2011). Sin embargo, en la bibliografía también es posible encontrar que lo habitual es una disminución del metabolismo basal según aumenta la edad (Keys et al., 1973; Poehlman, 1992).

Por último, las medidas relativas al perímetro de la cintura, ICC e IMC de los hombres y mujeres de la muestra eran indicativos de sobrepeso y de obesidad abdominal, ya que en todos los casos se superaron los límites recomendables establecidos (International Diabetes Federation, 2006; World Health Organization, 2004; World Health Organization, 2016). Esto último es importante, puesto que la obesidad se asocia con las ECV y estas a su vez con altas tasas de mortalidad (World Health Organization, 2008). Además, la obesidad y la EA se encuentran interrelacionadas por los FRCV (Kivipelto et al., 2005; Verdile et al., 2015).

4.1.5. Variables relacionadas con la condición física

Para determinar la CF de los participantes, se utilizó la batería SFT. Por un lado, se valoró la fuerza de las EEII y la de las EESS. Por otro, la CCR, la flexibilidad de las EEII y la de las EESS. Por último, se valoró la agilidad, el equilibrio y la coordinación. Los resultados de cada prueba se muestran en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5. Variables de la condición física. Las unidades de cada una de las variables se indican junto a cada parámetro. Se representan la media y la desviación estándar de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico U de Mann-Whitney y el nivel de significación (p). **SFT:** Senior Fitness Test; **EEII:** Extremidades inferiores; **EESS:** Extremidades superiores; **Nº rep.:** Número de repeticiones; **Marcha 6 minutos:** Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **LCS:** Prueba de levantarse, caminar y sentarse rápido para valorar la agilidad, equilibrio y coordinación.

Condición física (SFT)	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	U de Mann-Whitney	p
Fuerza EEII (nº rep.)	16,0 ± 4,5	16,5 ± 5,2	15,5 ± 3,6	-0,941	0,347
Fuerza EESS (nº rep.)	16,6 ± 4,6	17,3 ± 5,2	15,9 ± 4,1	-1,642	0,101
Marcha 6 minutos (m)	587,2 ± 85,8	609,2 ± 95,4	566,7 ± 70,1	-3,214	0,001
Flexibilidad EEII (cm)	0,6 ± 11,4	-3,1 ± 12,2	4,2 ± 9,4	-4,512	<0,001
Flexibilidad EESS (cm)	-1,1 ± 8,8	-4,4 ± 9,6	1,9 ± 6,8	-5,321	<0,001
LCS 2,44 m (s)	5,3 ± 1,4	5,2 ± 1,5	5,3 ± 1,3	-0,962	0,336

Para comprobar si en cada categoría de la CF estudiada los sujetos cumplieron con los valores aconsejables, se utilizaron los valores de referencia del SFT (Jones & Rikli, 2002) que se indican en el Anexo 7.7. A este respecto, tanto los hombres como las mujeres obtuvieron un promedio en cada categoría que entraba dentro de los rangos de referencia, excepto el caso de los hombres en la prueba de la marcha durante 6 minutos que consiguieron un valor levemente inferior al recomendado.

Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los casos de la marcha durante 6 minutos, la flexibilidad de las EEII y de las EESS ($p \leq 0,001$ en todos los casos). Esto pudo ocurrir porque había más hombres que mujeres con un IMC relacionado con el sobrepeso y la obesidad, lo cual, a su vez, podía contribuir a que los hombres no alcanzasen el valor de referencia recomendado para CCR y a que, por lo común, las mujeres son más flexibles que los hombres (Trehearn & Buresh, 2009).

En general, puede decirse que los hombres y mujeres que participaron en nuestra investigación mantenían una CF aceptable, lo cual es importante a la hora de lograr una independencia física en adultos mayores (Langhammer & Stanghelle, 2011). Esto es así porque la fuerza muscular, el equilibrio y la flexibilidad reducida se han relacionado con un mayor número de caídas y porque la CCR se reduce conforme aumenta la edad (Milanović et al., 2013).

Además, se ha demostrado la relación de una deficiente CF en personas mayores con un DC más rápido y un desarrollo más temprano de demencia (Annweiler et al., 2011; Sattler et al., 2011; Hesseberg et al., 2016), de modo que una CF adecuada podría ser un factor protector frente al desarrollo y progresión del DC.

4.1.6. Variables relacionadas con la actividad física

Las variables relacionadas con la AF se calcularon de forma objetiva mediante acelerometría. Se analizaron los diferentes tipos de intensidad de AF y los indicadores de cuentas/minuto y pasos/día. Los valores obtenidos para cada caso se muestran en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6. Intensidades e indicadores de la actividad física realizada. Las unidades de cada una de las variables se indican junto a cada parámetro. Se representan la media y la desviación estándar de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico utilizado y el nivel de significación (p).

Actividad física	Muestra total (n=177)	Hombres (n=81)	Mujeres (n=96)	t de Student = (t) U de Mann-Whitney = (u)	p
<i>Sedentaria (min/día)</i>	503,9 ± 81,4	500,6 ± 93,9	506,6 ± 69,6	-0,473 (t)	0,637
<i>Ligera (min/día)</i>	279,5 ± 74,8	276,1 ± 76,1	282,4 ± 73,9	-0,555 (t)	0,579
<i>Moderada (min/día)</i>	55,7 ± 29,5	59,5 ± 33,3	52,4 ± 25,6	-0,867 (u)	0,386
<i>Vigorosa (min/día)</i>	2,5 ± 10,1	4,2 ± 14,4	1,1 ± 2,8	-1,933 (u)	0,053
<i>Moderada-Vigorosa (min/día)</i>	58,4 ± 31,9	64,1 ± 36,8	53,6 ± 26,5	-1,381 (u)	0,167
<i>Muy vigorosa (min/día)</i>	0,1 ± 0,9	0,3 ± 1,4	0,01 ± 0,07	-1,539 (u)	0,124
<i>Cuentas/minuto</i>	745,2 ± 221,8	763,8 ± 263,8	729,2 ± 177,8	-0,216 (u)	0,829
<i>Pasos/día</i>	10440,6 ± 3634,5	10764,9 ± 4130,3	10161,7 ± 3141,2	-0,601 (u)	0,548

Entre todas las intensidades e indicadores de la AF analizados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los hombres y las mujeres que constituyeron la muestra. Por tanto, tanto ellos como ellas siguieron un patrón similar en la AF realizada durante el tiempo en el que esta fue monitorizada. Entre los hallazgos, destaca la baja cantidad de tiempo dedicado a la realización de AF tanto vigorosa como muy vigorosa, subrayando que los hombres practicaron ambas intensidades durante más tiempo que las mujeres. Sin embargo, esto último no resultó llamativo, ya que la tendencia general en personas mayores es la de dedicar una gran parte del día a realizar actividades de intensidad ligera (Westerterp, 2008) y suele serles complicado mantener una AF de intensidad moderada-vigorosa (Brawley et al., 2003). De hecho, atendiendo a la clasificación de Freedson y colaboradores (Freedson et al., 1998), la AF predominante de la muestra era la ligera.

Aunque se ha indicado que la AF que más beneficios entraña para la salud y la función cognitiva es la moderada-vigorosa (Cavalcante et al., 2018), la realización de AF ligera se ha relacionado con efectos positivos sobre la salud como el bienestar general o la rigidez arterial (Buman et al., 2010; Gando et al., 2010).

No obstante, si se tiene en cuenta la recomendación de realizar una AF moderada acumulada al cabo de un día durante al menos 30 minutos (Pate et al., 1995; US Department of Health and Human Services, 1996), puede decirse que los participantes de nuestro trabajo cumplieron con la recomendación. Asimismo, teniendo en cuenta que el punto de corte referente al número de pasos diarios a la hora de considerar que una persona es activa se fija en 10.000 pasos al día (Tudor-Locke & Bassett, 2004), tanto los hombres como las mujeres de nuestro estudio se situaron levemente por encima de la cantidad de pasos diarios recomendada.

4.1.7. Parámetros sanguíneos y tensión arterial

Se determinaron algunos parámetros bioquímicos séricos (glucosa basal, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos), así como los valores de la TAS y la TAD. También se analizó si los participantes eran o no portadores del alelo APOE-ε4 (Tabla 4.7).

Tabla 4.7. Parámetros del estado de salud, análisis bioquímico y de Apolipoproteína E-ε4. Las unidades de cada una de las variables se indican junto a cada parámetro. Se representan la media y la desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas y el número y porcentaje de portadores del alelo de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico utilizado y el nivel de significación (p). **APOE-ε4:** Apolipoproteína E-ε4; **HDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **LDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **TAS:** Tensión Arterial Sistólica; **TAD:** Tensión Arterial Diastólica.

Estado de salud y APOE-ε4	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	Estadístico	p
<i>Glucosa basal (mg/dl)</i>	98 ± 16,4	103,7 ± 19,3	92,8 ± 10,8	4,849 (u)	<0,001
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	214,6 ± 34,4	206,6 ± 34,4	222,4 ± 32,8	-3,148 (t)	0,002
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	66,6 ± 18,7	57,6 ± 15,1	75,5 ± 17,7	-7,061 (t)	<0,001
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	127,7 ± 29,7	124,4 ± 31,6	131 ± 27,3	-1,453 (t)	0,148
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	103,1 ± 56,6	115,5 ± 66,3	91,1 ± 42,4	-2,830 (u)	0,005
<i>TAS decúbito (mm Hg)</i>	125,5 ± 13,7	130,1 ± 11,3	121,1 ± 14,3	-5,231 (u)	<0,001
<i>TAD decúbito (mm Hg)</i>	80,1 ± 7,5	82,4 ± 6,7	77,9 ± 7,4	-4,402 (u)	<0,001
<i>Portador APOE-ε4</i>	49 (24,1)	26 (26,8)	23 (21,7)	0,721 (χ ²)	0,396

(t) = T de Student; (u) = U de Mann-Whitney; (χ²) = Chi cuadrado.

Salvo en el caso del colesterol LDL, en el resto de los parámetros bioquímicos analizados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

En lo que respecta a la glucosa basal, los hombres obtuvieron un valor mayor que el de las mujeres. Teniendo en cuenta que los valores normales de glucosa basal se sitúan en un rango de 70-110 mg/dl (Bedogni et al., 2005; Falciglia et al., 2009), en ambos casos las cifras se encontraban dentro de la normalidad, apreciándose que los hombres se situaban más cerca del valor límite recomendado que las mujeres. Si se toma como referencia la clasificación del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), el promedio de la glucosa basal, tanto de la muestra total como de ambos sexos, también se encontraba dentro de la normalidad, ya que dicha clasificación fija el límite en 126 mg/dl para considerar que una persona es diabética (Guallar-Castillón et al., 2012). Las diferencias entre hombres y mujeres en la glucosa basal promedio pudieron deberse a que eran más los hombres los que poseían medidas antropométricas indicativas de sobrepeso y obesidad, ya que la DM tipo 2 se relaciona con la obesidad (World Health Organization, 2008).

Atendiendo a los valores de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL, las mujeres mostraron cifras superiores a los hombres. Teniendo en cuenta la clasificación ENRICA (Guallar-Castillón et al., 2012), el promedio de colesterol total en los hombres y en las mujeres era superior a lo recomendable para considerar que existe hipercolesterolemia, ya que fija el límite en 200 mg/dl. En cuanto al colesterol HDL, tanto los hombres como las mujeres llegaron a una media aceptable, puesto que la clasificación de referencia considera anormales unos niveles de colesterol HDL igual o menores a 40 mg/dl en hombres e igual o menores a 50 mg/dl en mujeres. Por último, los niveles de colesterol LDL en mujeres eran más altos a los considerados normales porque superaron el límite de 130 mg/dl. No obstante, el promedio en las mujeres superó dicho límite muy escasamente. En cambio, los hombres alcanzaron unos niveles de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dl, pero cabe decir que se encontraban cerca del límite aconsejable.

Por el contrario, los hombres mostraron una concentración sérica de triglicéridos mayor a la de las mujeres, pero ambos se situaron dentro de los rangos recomendados, ya que no superaron los 150 mg/dl que fija la clasificación ENRICA (Guallar-Castillón et al., 2012).

En lo referente a la TA, ninguno de los grupos presentó valores superiores a 140 mm Hg de TAS ni a 90 mm Hg de TAD. Estos últimos son los límites para considerar que una persona posee valores propios de HTA (Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología, 2013).

A modo de resumen, los parámetros bioquímicos que se encontraban alterados o fuera de los límites recomendables eran el colesterol total tanto en hombres como en mujeres y el colesterol LDL en el caso de las mujeres. Además, el colesterol total, el colesterol HDL y el LDL se encontraban en mayores concentraciones en las mujeres que en los hombres, lo cual podría deberse a la deficiencia estrogénica propia de la menopausia (Barrios et al., 2007; Rojas et al., 2014; Díaz et al., 2016). Sin embargo, los triglicéridos se encontraban en niveles más altos en hombres que en mujeres y es posible encontrar estudios en los que se describen resultados similares (Al-Daghri et al., 2015; Chang et al., 2016). Cabe mencionar que en el trabajo de Chang y colaboradores la media de edad era semejante a la de la muestra aquí analizada (59,7 años los hombres y 58,4 años las mujeres), mientras que en el de Al-Daghri y colaboradores el promedio de edad era de 46,4 años en el caso de los hombres y de 46,5 años en el caso de las mujeres. No obstante, también es posible encontrar investigaciones en las que la media de edad se asemejaba a la del estudio de Al-Daghri, pero que tal y como ocurrió en nuestro caso, las mujeres alcanzaron valores superiores de triglicéridos con respecto a los hombres (Firdous, 2014).

Por último, las constantes vitales analizadas (TAS y TAD) se encontraban en rangos aceptables en ambos sexos, siendo las cifras más altas en hombres que en mujeres. Esto último podría deberse a la edad más alta en hombres que en mujeres, ya que la edad y las cifras altas de TA se han asociado positivamente (Aronow et al., 2011; Wen et al., 2015).

En cuanto al análisis del alelo APOE- ϵ 4, este es de gran interés en los estudios sobre la EA, ya que es el FR genético y por tanto, no modificable que más se relaciona con la enfermedad (Jun et al., 2015; Zhu et al., 2015a). En nuestro caso, el porcentaje de personas portadoras del alelo era del 24,1%, mientras que el de la población mundial se sitúa en un 13,7% (Farrer et al., 1997). Este mayor porcentaje de portadores podría ser atribuible a un sesgo provocado por la motivación e interés en participar en el estudio de los voluntarios, dado que muchos poseían AAF de demencia (Wang et al., 2012; Adluru et al., 2014).

Aunque no se hallaron diferencias significativas, eran más los hombres portadores del alelo APOE- ϵ 4 que las mujeres portadoras. No obstante, tal y como se ha mencionado previamente, las mujeres de nuestro trabajo poseían menor nivel de educación y más AAF de demencia que los hombres tanto en general como maternos.

4.1.8. Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

Los biomarcadores de la EA en LCR analizados fueron: tau, p-tau, β A40, β A42 y el ratio β A42/ β A40. En la Tabla 4.8 se muestran los valores de los marcadores biológicos en LCR.

Tabla 4.8. Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo. Todos los biomarcadores analizados se expresan en pg/ml. Se representan la media y la desviación estándar de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico utilizado y el nivel de significación (p).

Biomarcadores	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	t de Student = (t) U de Mann Whitney = (u)	p
<i>tau</i> (pg/ml)	313,6 ± 137,2	315,0 ± 130,2	312,2 ± 144,1	-0,177 (u)	0,860
<i>p-tau</i> (pg/ml)	42,4 ± 16,1	41,8 ± 15,1	42,8 ± 16,9	-0,463 (u)	0,643
β A40 (pg/ml)	5903,2 ± 1364,4	5765,9 ± 1392,6	6032,6 ± 1330,9	-1,399 (t)	0,163
β A42 (pg/ml)	545 ± 176,8	532,3 ± 176,2	556,9 ± 177,3	-0,993 (t)	0,322
Ratio β A42/ β A40	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,628 (u)	0,530

Dado que, como se ha mencionado anteriormente, no existen puntos de corte universales de los biomarcadores de la EA en LCR, no fue posible establecer si el promedio de las concentraciones de cada uno de los biomarcadores analizados se encontraba dentro de los rangos de normalidad, es por eso que a fin de comparar los valores promedio obtenidos, se utilizaron otros estudios. Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

En un estudio se analizaron los niveles de tau y de β A42 en LCR de 238 participantes con una media de edad de 61,2 años (Aschenbrenner et al., 2015). En dicho trabajo, los niveles de tau eran menores que en nuestro caso y los de β A42 eran mayores que los de la muestra aquí analizada.

En otro estudio realizado en 177 individuos cognitivamente sanos, cuya media de edad era de 69,4 años (Nation et al., 2013), los niveles medios de β A42 y p-tau en LCR eran inferiores a los alcanzados en la presente investigación. En comparación con el citado estudio, los niveles de p-tau, aunque inferiores, eran más similares o los de nuestra muestra, pero los de β A42 eran notablemente más bajos. Esto pudo deberse a que los participantes de nuestro estudio eran más jóvenes.

En lo relativo a los niveles en LCR de β A40 en personas cognitivamente sanas, es posible encontrar varios estudios en los que los mismos eran destacadamente mayores que los obtenidos en nuestro trabajo (Koppel et al., 2011; Adamczuk et al., 2015; Dumurgier et al., 2015), pero también los hay con niveles inferiores (Dorey et al., 2015).

En general, la bibliografía existente a este respecto es controvertida y los resultados dependen de diversos factores. Por esta razón, se subraya la importancia de seguir profundizando en este tema.

4.1.9. Escalas de riesgo cardiovascular y de demencia

Para calcular el RCV de la muestra, por un lado, se utilizó el índice Framingham mediante el que se calculó el porcentaje de RCV en un plazo de 10 años (Anexo 7.1). Por otro, dicho porcentaje también se calculó mediante el índice REGICOR, cuyo valor también indica el porcentaje de RCV en el plazo de una década (Anexo 7.2). Además, se calculó el porcentaje de RD para cada Modelo de la escala CAIDE (Anexo 7.3). Dado que dichos Modelos están basados en los FR de demencia, la puntuación obtenida para cada Modelo indica la probabilidad de desarrollar la misma.

Los resultados que se obtuvieron para las escalas de RCV y de RD utilizadas se muestran en la Tabla 4.9.

Tabla 4.9. Riesgo cardiovascular a los diez años según los índices Framingham y Registre Gironí del Cor, y riesgo de demencia según los dos Modelos *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*. Las unidades de cada una de las variables se indican junto a cada parámetro. Se representan la media y la desviación estándar de la muestra total, de los hombres y de las mujeres para cada caso, así como el estadístico U de Mann-Whitney y el nivel de significación (p). **RCV**: Riesgo cardiovascular; **REGICOR**: Registre Gironí del Cor; **CAIDE**: *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*.

Riesgo cardiovascular y de demencia	Muestra total (n=205)	Hombres (n=99)	Mujeres (n=106)	U de Mann-Whitney	p
<i>Framingham (% RCV-10 años)</i>	7,3 ± 6,5	11,9 ± 6,1	2,8 ± 2,8	-10,149	<0,001
<i>REGICOR (% RCV-10 años)</i>	5,0 ± 2,3	5,6 ± 2,7	4,4 ± 1,6	-2,828	0,005
<i>CAIDE Modelo 1 (puntos)</i>	6,1 ± 2,1	6,6 ± 1,9	5,6 ± 1,9	-3,909	<0,001
<i>CAIDE Modelo 2 (puntos)</i>	7,5 ± 2,5	8,1 ± 2,5	6,8 ± 2,5	-4,038	<0,001

Para el caso de la muestra total, el porcentaje de RCV medio en un plazo de 10 años basado en el índice Framingham era del 7,3%, lo que puede considerarse un riesgo bajo (Jones et al., 2015). Los hombres, por su parte, obtuvieron un 11,9% y las mujeres un 2,8%. Dado que se ha constatado que con el uso del índice Framingham sobre la población española se sobreestima el RCV (D'Agostino et al., 2001; Marrugat et al., 2003a), el índice más utilizado en este entorno es el REGICOR (Pérez et al., 1998). El porcentaje medio de RCV de la muestra total según el índice REGICOR era del 5%, lo que pasa a considerarse un riesgo moderado (Buitrago et al., 2007), el de los hombres era del 5,6% y el de las mujeres de un 4,4%. En los hombres el porcentaje era más bajo en el caso del índice REGICOR que en el del índice Framingham y, en el de las mujeres, ocurrió al contrario. Esto último pudo deberse a que el índice REGICOR está basado mayormente en las cifras de colesterol (Martínez et al., 2014). Asimismo, es preciso señalar que en el caso de ambos índices utilizados para calcular el RCV, hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Las puntuaciones promedio obtenidas en cada Modelo de la escala de RD CAIDE de los 205 participantes reflejaron una probabilidad de desarrollar demencia de un 1,9% según el Modelo 1 y de un 1,7% según el Modelo 2. Los hombres, por su parte, se situaron en un riesgo medio de 1,9% en el Modelo 1 y en un 1,7% en el Modelo 2. Por último, las mujeres obtuvieron un riesgo promedio del 1% para el Modelo 1 y de un 1,7% para el Modelo 2. La probabilidad media de la muestra total, de hombres y de mujeres solo varió en el caso de ellas para el Modelo 1. El análisis estadístico indicó que existían diferencias significativas entre hombres y mujeres para los dos Modelos ($p < 0,001$).

En un estudio realizado en Estocolmo que analizó 724 pacientes sin demencia, los participantes obtuvieron una media de 6 puntos para el Modelo 1 y de 8 puntos para el Modelo 2 (Enache et al., 2016). La media de edad de los mismos era de 60,8 años, cifra muy similar a la de nuestra muestra. Además, en el estudio sueco el número de portadores del alelo APOE- $\epsilon 4$ era de 156 personas. Por tanto, en el estudio de Enache y colaboradores los pacientes obtuvieron menor puntuación que los de nuestra muestra, aunque muy similar, en el Modelo 1 y mayor en el Modelo 2. Tanto en un trabajo como en el otro la puntuación era mayor cuando se realizó el cálculo según el Modelo 2. Esto pudo deberse a que en dicho Modelo se contempla el FR APOE- $\epsilon 4$ y, como se ha indicado previamente, es el FR genético que más se asocia con la EA (Jun et al., 2015; Zhu et al., 2015a).

4.2. Antropometría y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

4.2.1. Correlaciones: antropometría y biomarcadores

Se analizó la asociación entre los datos antropométricos y los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR de los participantes de la investigación. En la Tabla 4.10 se muestran las correlaciones de Pearson entre dichas variables.

Tabla 4.10. Correlaciones entre la antropometría y los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo de la muestra total, de los hombres y de las mujeres. Las unidades de cada uno de los parámetros se indican junto a cada variable. Se representan el coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y el nivel de significación (*p*). **ICC:** Índice cintura-cadera; **IMC:** Índice de masa corporal. Cifras en negrita: *p* <0,05.

	tau (pg/ml)		p-tau (pg/ml)		βA_{40} (pg/ml)		βA_{42} (pg/ml)		$\beta A_{42}/\beta A_{40}$	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Muestra total										
Masa muscular (kg)	-0,081	0,251	-0,128	0,068	-0,144	0,040	-0,050	0,481	0,091	0,196
Masa grasa corporal (kg)	0,013	0,848	0,001	0,986	-0,043	0,546	-0,055	0,438	-0,011	0,873
Masa libre de grasa (kg)	-0,078	0,267	-0,126	0,071	-0,142	0,042	-0,051	0,471	0,087	0,216
Grasa corporal total (%)	0,034	0,624	0,051	0,465	0,036	0,611	-0,006	0,929	-0,027	0,701
Agua corporal total (kg)	-0,075	0,285	-0,124	0,077	-0,141	0,045	-0,051	0,469	0,085	0,226
Metabolismo basal (kcal/día)	-0,078	0,267	-0,126	0,071	-0,142	0,042	-0,051	0,469	0,087	0,217
Perímetro cintura (cm)	0,015	0,829	-0,015	0,836	-0,081	0,253	-0,079	0,261	-0,044	0,954
ICC	0,158	0,024	0,158	0,023	0,059	0,406	-0,059	0,400	-0,125	0,075
Altura (cm)	-0,087	0,214	-0,140	0,045	-0,129	0,066	-0,030	0,669	0,088	0,210
Peso (kg)	-0,050	0,474	-0,093	0,185	-0,129	0,065	-0,068	0,333	0,058	0,407
IMC	-0,012	0,866	-0,030	0,674	-0,069	0,324	-0,035	0,618	0,053	0,456
Hombres										
Masa muscular (kg)	-0,195	0,053	-0,223	0,026	-0,115	0,256	-0,040	0,695	0,078	0,445
Masa grasa corporal (kg)	0,072	0,477	0,036	0,726	-0,013	0,895	-0,125	0,216	-0,137	0,177
Masa libre de grasa (kg)	-0,185	0,066	-0,217	0,031	-0,113	0,265	-0,044	0,666	0,068	0,504
Grasa corporal total (%)	0,118	0,245	0,091	0,373	0,011	0,915	-0,105	0,300	-0,130	0,200
Agua corporal total (kg)	-0,184	0,069	-0,217	0,031	-0,112	0,269	-0,042	0,680	0,070	0,488
Metabolismo basal (kcal/día)	-0,185	0,067	-0,216	0,031	-0,113	0,266	-0,044	0,667	0,068	0,506
Perímetro cintura (cm)	0,051	0,617	0,017	0,866	-0,028	0,780	-0,102	0,313	-0,079	0,438
ICC	0,161	0,111	0,138	0,174	0,063	0,537	-0,066	0,516	-0,132	0,194
Altura (cm)	-0,117	0,249	-0,152	0,134	-0,077	0,449	-0,025	0,803	0,028	0,784
Peso (kg)	-0,061	0,549	-0,105	0,300	-0,077	0,446	-0,114	0,261	-0,055	0,591
IMC	-0,006	0,954	-0,037	0,715	-0,044	0,667	-0,092	0,365	-0,041	0,686
Mujeres										
Masa muscular (kg)	-0,190	0,051	-0,187	0,055	-0,114	0,248	0,086	0,382	0,236	0,016
Masa grasa corporal (kg)	-0,038	0,697	-0,025	0,800	-0,059	0,547	0,017	0,867	0,085	0,389
Masa libre de grasa (kg)	-0,184	0,058	-0,183	0,060	-0,108	0,274	0,085	0,390	0,227	0,020
Grasa corporal total (%)	-0,002	0,986	0,016	0,873	-0,014	0,888	0,019	0,849	-0,048	0,627
Agua corporal total (kg)	-0,179	0,066	-0,178	0,068	-0,104	0,292	0,082	0,404	0,220	0,024
Metabolismo basal (kcal/día)	-0,185	0,057	-0,184	0,059	-0,109	0,268	0,084	0,397	0,227	0,020
Perímetro cintura (cm)	-0,037	0,709	-0,022	0,827	-0,047	0,636	-0,009	0,930	-0,056	0,570
ICC	0,159	0,103	0,171	0,079	0,045	0,650	-0,064	0,520	-0,120	0,224
Altura (cm)	-0,162	0,096	-0,186	0,056	-0,094	0,339	0,064	0,514	0,171	0,080
Peso (kg)	-0,118	0,229	-0,107	0,276	-0,097	0,326	0,053	0,592	0,173	0,077
IMC	-0,038	0,703	-0,015	0,878	-0,028	0,779	0,050	0,609	0,110	0,262

Cuando se analizaron las correlaciones de la muestra total, se comprobó que el ICC estaba positivamente relacionado con tau. Por otro lado, se observó que el ICC se relacionaba positivamente y la altura negativamente con los niveles de proteína p-tau. Asimismo, la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal mostraron una relación negativa con el péptido βA_{40} . No se encontró relación entre las variables antropométricas y los casos de βA_{42} y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

En referencia a los hombres, no se hallaron correlaciones significativas entre las variables antropométricas y la proteína tau, pero si se encontró una relación de carácter negativo para los casos de la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal con los niveles de p-tau. Al igual que con tau, tampoco se encontró relación entre las variables antropométricas y los péptidos βA_{40} y βA_{42} , ni tampoco, para el caso del ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

Respecto a las mujeres, no se observó asociación entre las variables antropométricas en los casos de tau, p-tau, βA_{40} y βA_{42} . Sin embargo, se encontró que la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal estaban relacionados de forma positiva con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

En general, aunque el ICC solamente se correlacionaba con tau en el caso de la muestra total, en el caso de los hombres y de las mujeres también lo hacía de forma positiva a pesar de que la relación no era significativa. Por otro lado, en el caso de los hombres y de las mujeres, el ICC parecía correlacionarse positivamente con p-tau y la altura lo hacía de forma negativa con la misma aunque en ambos grupos la relación no alcanzase el nivel de significación. Ocurrió del mismo modo en la muestra total y en las mujeres respecto a la relación entre la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal con p-tau, ya que a pesar de que en estos casos no era significativa, dichas variables parecían relacionarse de forma negativa con la proteína en todos los grupos. Asimismo, aunque en el caso de los hombres y de las mujeres la relación con la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal con el péptido βA_{40} no llegase a ser significativa, también se observó que era de carácter negativo. No se encontró relación entre las variables antropométricas analizadas y el péptido βA_{42} en ninguno de los grupos (muestra total, hombres y mujeres). Por último, en la muestra total y en los hombres, la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal también parecían correlacionarse de forma positiva con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$, aunque en estos casos la relación no era significativa.

4.2.2. Análisis multivariantes: antropometría y biomarcadores

Para analizar la relación entre las variables antropométricas y los biomarcadores de la EA en LCR, se llevaron a cabo regresiones lineales en los casos en los que las correlaciones presentaron una relación significativa.

Para ello, se plantearon dos Modelos de regresión lineal (I y II) tanto para la muestra total (A) como para los hombres (B) y para las mujeres (C).

En el Modelo I, se tuvieron en cuenta como variables de control la edad y el sexo para el caso de la muestra total, y la edad para hombres y para mujeres. En el Modelo II, además de las anteriores variables de control, también se incluyeron los años de educación y el alelo APOE- ϵ 4 tanto para la muestra total como para hombres y para mujeres.

En la Tabla 4.11 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la antropometría y el biomarcador tau.

Cuando se llevaron a cabo las regresiones lineales, se encontró que el ICC no se relacionaba con los niveles de proteína tau en la muestra total. Asimismo, se observó que en ambos Modelos la edad se relacionaba positivamente con los niveles de la proteína en LCR.

Tabla 4.11. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: tau. ICC: Índice cintura-cadera. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
ICC	I	A	Edad	0,010	0,374	5,739	<0,001	0,135	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---	---
	II	A	Edad	0,009	0,358	5,374	<0,001	0,123	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---	---

Variables de control Modelo I: Edad y sexo.

Variables de control Modelo II: Edad, sexo, años de educación y APOE- ϵ 4.

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

En la Tabla 4.12 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la *antropometría* y el biomarcador *p-tau*.

Se encontró que el ICC y la altura no se encontraban relacionados con los niveles de proteína p-tau en la muestra total. De hecho, en este caso, era la edad la única variable que en ambos Modelos estaba asociada positivamente a la proteína.

Asimismo, se observó que la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal no se encontraban relacionados con la concentración de p-tau en los hombres, puesto que, en el Modelo I, era la edad la única variable que permanecía positivamente asociada a la proteína y, en el Modelo II, eran la edad y los años de educación las que se relacionaban positivamente con p-tau, además de encontrarse asociación entre APOE-ε4 y los niveles de la proteína.

Tabla 4.12. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: p-tau. ICC: Índice cintura-cadera. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
ICC	I	A	Edad	0,008	0,355	5,413	<0,001	0,126	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---	---
	II	A	Edad	0,007	0,341	5,092	<0,001	0,112	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---	---
Altura	I	A	Edad	0,008	0,355	5,413	<0,001	0,122	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---	---
	II	A	Edad	0,007	0,341	5,092	<0,001	0,112	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---	---

(Continúa en la siguiente página)

Masa muscular	I	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,352	3,700	<0,001	0,115	<0,001
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,378	3,971	<0,001		
		B	Educación	0,207	0,187	1,975	0,051	0,171	<0,001
		APOE-ε4	0,076	0,233	2,472	0,015			
		C	---	---	---	---	---	---	
Masa libre de grasa	I	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,352	3,700	<0,001	0,115	<0,001
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,378	3,971	<0,001		
		B	Educación	0,207	0,187	1,975	0,051	0,171	<0,001
		APOE-ε4	0,076	0,233	2,472	0,015			
		C	---	---	---	---	---	---	
Agua corporal total	I	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,352	3,700	<0,001	0,115	<0,001
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,378	3,971	<0,001		
		B	Educación	0,207	0,187	1,975	0,051	0,171	<0,001
		APOE-ε4	0,076	0,233	2,472	0,015			
		C	---	---	---	---	---	---	
Metabolismo basal	I	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,352	3,700	<0,001	0,115	<0,001
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,378	3,971	<0,001		
		B	Educación	0,207	0,187	1,975	0,051	0,171	<0,001
		APOE-ε4	0,076	0,233	2,472	0,015			
		C	---	---	---	---	---	---	

Variabes de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variabes de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE-ε4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE-ε4: Apolipoproteína E- ε4.

En la Tabla 4.13 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la antropometría y el biomarcador βA40.

La masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal se relacionaban de forma negativa con el péptido βA40 en la muestra total, tanto en el Modelo I como en el Modelo II, mientras que la edad lo hacía de forma positiva.

Tabla 4.13. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: βA_{40} . Cifras en negra: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Masa muscular	I	A	Masa muscular	-28,194	-0,128	-1,860	0,064	0,043	0,004
			Edad	35,881	0,179	2,596	0,010		
		B	---	---	---	---	---	---	
	II	A	Masa muscular	-27,570	-0,124	-1,774	0,078	0,039	0,007
			Edad	35,145	0,174	2,479	0,014		
		B	---	---	---	---	---	---	
Masa libre de grasa	I	A	Masa libre de grasa	-17,159	-0,128	-1,863	0,064	0,043	0,004
			Edad	36,148	0,180	2,618	0,010		
		B	---	---	---	---	---	---	
	II	A	Masa libre de grasa	-16,786	-0,124	-1,778	0,077	0,039	0,007
			Edad	35,437	0,175	2,502	0,013		
		B	---	---	---	---	---	---	
Agua corporal total	I	A	Agua corporal total	-23,279	-0,128	-1,857	0,065	0,043	0,004
			Edad	36,299	0,181	2,630	0,009		
		B	---	---	---	---	---	---	
	II	A	Agua corporal total	-22,792	-0,124	-1,774	0,078	0,039	0,007
			Edad	35,569	0,176	2,512	0,013		
		B	---	---	---	---	---	---	
Metabolismo basal	I	A	Metabolismo basal	-0,796	-0,129	-1,868	0,063	0,043	0,004
			Edad	36,151	0,180	2,619	0,010		
		B	---	---	---	---	---	---	
	II	A	Metabolismo basal	-0,779	-0,125	-1,782	0,076	0,040	0,007
			Edad	35,441	0,175	2,503	0,013		
		B	---	---	---	---	---	---	
C	---	---	---	---	---	---			

Variables de control Modelo I: Edad y sexo.

Variables de control Modelo II: Edad, sexo, años de educación y APOE- $\epsilon 4$.

A: Muestra total, B: Hombres, C: Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; Beta: Coeficiente estandarizado; t: Estadístico t; p: Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; R² ajustado: Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- $\epsilon 4$: Apolipoproteína E- $\epsilon 4$.

En la Tabla 4.14 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la antropometría y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

Se encontró que la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal no se encontraban relacionados con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en las mujeres, ya que la única variable que se asociaba negativamente al mismo en el Modelo I era la edad. Sin embargo, en el Modelo II, se observó que todas ellas se asociaban positivamente con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ junto a la edad, que lo hacía de forma negativa, y que APOE- $\epsilon 4$ se encontraba interrelacionado.

Tabla 4.14. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: Ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Masa muscular	I	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Edad	-0,007	-0,431	-4,850	<0,001	0,178	<0,001
	II	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Masa muscular	0,008	0,196	2,260	0,026		
		Edad	-0,005	-0,336	-3,855	<0,001	0,285	<0,001	
		APOE- $\epsilon 4$	-0,087	-0,320	-3,768	<0,001			
Masa libre de grasa	I	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Edad	-0,007	-0,431	-4,850	<0,001	0,178	<0,001
	II	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Masa libre de grasa	0,005	0,193	2,244	0,027		
		Edad	-0,006	-0,341	-3,929	<0,001	0,285	<0,001	
		APOE- $\epsilon 4$	-0,086	-0,318	-3,752	<0,001			

(Continúa en la siguiente página)

Agua corporal total	I	A	---	---	---	---	---	---	
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	Edad	-0,007	-0,431	-4,850	<0,001	0,178	<0,001
	II	A	---	---	---	---	---	---	
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	Agua corporal total	0,006	0,189	2,196	0,030		
Metabolismo basal	I	C	Edad	-0,006	-0,343	-3,955	<0,001	0,283	<0,001
		C	APOE-ε4	-0,086	-0,318	-3,743	<0,001		
		A	---	---	---	---	---	---	
Metabolismo basal	II	B	---	---	---	---	---	---	
		C	Metabolismo basal	<0,001	0,193	2,246	0,027		
		C	Edad	-0,006	-0,341	-3,932	<0,001	0,285	<0,001
	I	C	APOE-ε4	-0,086	-0,318	-3,754	<0,001		
		A	---	---	---	---	---	---	
		B	---	---	---	---	---	---	

Variables de control Modelo I: Edad.

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE-ε4.

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE-ε4: Apolipoproteína E- ε4.

4.2.3. Discusión: antropometría y biomarcadores

En cuanto a los parámetros antropométricos relativos al perímetro de la cintura y al IMC, lo esperado era que el incremento de los mismos estaría relacionado con menores niveles en LCR de β A y mayores de proteínas tau y p-tau de la muestra analizada. Sin embargo, no se encontró asociación significativa alguna entre los mismos. Cabe señalar que el incremento del ICC parecía asociarse a mayores niveles de tau y p-tau en la muestra total, pero posteriormente se comprobó que no ocurría de este modo (Ver Tablas 4.10-4.12).

La obesidad en la mediana edad es un FR de la EA (Whitmer et al., 2005). Con respecto al IMC, no se halló relación con los biomarcadores en LCR de la enfermedad. No obstante, existen estudios en los que tampoco se encontró mayor RD en sujetos obesos de mediana edad (Bagger et al., 2004; Atti et al., 2008). En cambio, en un trabajo se observó asociación con la EA en el caso de obesidad, pero no en el de sobrepeso (Fitzpatrick et al., 2009). Cabe señalar que el 45,4% de la muestra aquí analizada se situaba en la categoría de sobrepeso según la clasificación de la OMS (World Health Organization, 2004).

Es evidente que la relación entre el IMC y el riesgo de EA es paradójica y controvertida, ya que entre diferentes estudios se han hallado resultados opuestos, cuyo motivo puede ser los distintos grupos de edad analizados en cada uno de ellos. En este sentido, el envejecimiento se caracteriza por la pérdida de masa corporal magra y el aumento del tejido adiposo sin un incremento del peso que, por tanto, no puede ser detectado mediante la cuantificación del IMC (Luchsinger et al., 2007). Además, a lo largo de la vida, puede haber períodos más críticos en los que los FR o protectores puedan tener un mayor o menor impacto y, en lo que respecta a las alteraciones antropométricas antes de dar inicio la demencia, es posible encontrar pérdidas de peso que pueden preceder al diagnóstico hasta décadas antes del mismo (Buchman et al., 2005; Knopman et al., 2007). De hecho, un IMC bajo tanto en la mediana edad como en edades más avanzadas se ha asociado a un mayor RD (Barnes & Yaffe, 2011; Baumgart et al., 2015), por lo que la relación entre el IMC y el RD parece cambiar a lo largo del tiempo.

En lo que a la relación entre los biomarcadores de la EA en LCR con el IMC se refiere, se ha observado que la concentración de los mismos en personas mayores de 70 años se encontraban en niveles indicativos de riesgo de desarrollar EA en aquellos sujetos con un IMC más bajo (Vidoni et al., 2011; Ewers et al., 2012). No

obstante, además del IMC, otras medidas antropométricas adicionales que se utilizan como indicadores de obesidad son el perímetro de la cintura y el ICC, los cuales en este caso tampoco mostraron relación con los biomarcadores aquí analizados. A este respecto, es posible encontrar estudios cuyos hallazgos son contradictorios. Por un lado, se ha encontrado que la obesidad abdominal está relacionada con un mayor RD y, por otro, que un mayor perímetro de la cintura se asocia a una mejor salud cognitiva (Chang et al., 2012; Luchsinger et al., 2013).

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, parece que la edad es un FR de peso en la relación entre las medidas antropométricas asociadas a la obesidad y el riesgo de desarrollar demencia y EA. Aunque haya estudios en los que no se relacionan y que, incluso, parecen ofrecer protección frente a la enfermedad en la mediana edad, y a pesar de que en el presente trabajo tampoco se encontró relación alguna, no es motivo para descartar la obesidad como FR de la EA, ya que todo sugiere que dependiendo del momento de la vida en el que se encuentren las personas objeto de estudio, la relación puede variar. De hecho, se podría pensar que aunque a priori la obesidad no esté relacionada directamente con un mayor RD, si puede estarlo indirectamente y a lo largo del tiempo.

En concreto, los procesos metabólicos subyacentes a la obesidad son lo que a medio-largo plazo podrían llegar a tener una relación más directa con la EA. Se ha demostrado que los sujetos obesos tienen mayor probabilidad de desarrollar DM tipo 2, y esta es un FRCV de la EA (World Health Organization, 2008; Barnes & Yaffe, 2011; De Nazareth, 2017). Además, la hiperleptinemia se considera un factor clave asociado a la obesidad y a eventos cardiovasculares a pesar de que la leptina en niveles normales se considera neuroprotectora y de que en modelos animales la administración de la misma redujo los depósitos cerebrales de β A (Fewlass et al., 2004; Ren, 2004; Businaro et al., 2012).

Posteriormente, y a medida que se instaura la enfermedad, son características la pérdida de peso y de la masa muscular, las cuales también pueden explicarse por los cambios conductuales propios de la EA y, además, pueden aparecer antes de que se realice el diagnóstico de la misma, razón por la que los sujetos que la padecen pueden encontrarse en un estado de bajo peso. De este modo, a lo largo del tiempo es posible encontrar diferentes asociaciones entre dichas variables, cuya relación puede estar condicionada por la edad que, de hecho, se considera el FR de mayor peso en el desarrollo tanto de la demencia como de la EA (Guerreiro & Bras, 2015).

En lo relativo a otros parámetros antropométricos, la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal eran variables que, tras incluirlas en los Modelos de regresión lineal, se encontraban relacionadas con los biomarcadores de la EA. Concretamente, los niveles de β A40 mostraban una relación negativa con las variables antropométricas anteriormente indicadas para el caso de la muestra total (Ver Tabla 4.13). Tanto la masa muscular como la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal se relacionaban negativamente ($p < 0,1$) con el biomarcador y, en ambos Modelos realizados, la edad también se presentaba como variable interrelacionada. Por tanto, a pesar de introducir variables que se han asociado a un mayor riesgo de EA aparte de la edad, la relación de esta con la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal junto a la concentración de β A40 en LCR seguía siendo importante.

En lo que respecta a la relación entre la masa muscular con la concentración de β A40, parecía que una mayor cantidad de masa muscular se relacionaba con el descenso de los niveles de β A40. Partiendo de dicha observación, son los bajos niveles de β A en LCR los que se relacionan con la EA, ya que esto implica que el péptido se está acumulando en el cerebro (Anoop et al., 2010; Seppälä et al., 2012). Por tanto, en nuestro caso, cabría esperar que cuanto mayor sea la masa muscular, existe mayor riesgo de mostrar alteraciones patológicas en los niveles de β A40. Estos resultados eran opuestos a los que se exponen en la bibliografía, ya que la pérdida de masa muscular se asocia con el DC (Nourhashémi et al., 2002). Además, una mayor fuerza muscular también se ha asociado con un DC menor y más lento (Boyle et al., 2009). Una explicación a esto podría ser que niveles descendientes de β A40 conforme mejor es la masa muscular no indiquen específicamente que este se está acumulando en el cerebro, sino que una mejor masa muscular ayuda al aclaramiento de β A40, razón por la que su presencia en LCR sería más baja cuanto mejor es la masa muscular. No obstante, el análisis de los niveles de β A40 en LCR genera controversia a la hora de interpretar su significado, ya que aunque se desconocen las causas, se sabe que la presencia de β A40 en LCR es mayor que la de β A42 y que esta última es la isoforma que resulta más neurotóxica (Kuperstein et al., 2010; Gu & Guo, 2013; Dorey et al., 2015; Dumurgier et al., 2015). Asimismo, la idea de que los niveles más bajos de β A en LCR indiquen mayor riesgo de EA parte de estudios comparativos entre enfermos de EA con controles sanos y se sabe que en los primeros los niveles del péptido se encuentran más bajos que en los segundos. Por ello, serían necesarios más estudios longitudinales que contasen con muestras representadas por personas cognitivamente

sanas en los que se mostrase la reducción progresiva de βA en aquellos sujetos que finalmente desarrollasen la EA.

En relación a la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal de la muestra total y su relación con βA_{40} , ocurría lo mismo que con la masa muscular, es decir, todas ellas parecían estar relacionadas negativamente con el péptido y, además, la edad parecía estar asociada. Dado que todas estas variables antropométricas también se relacionan entre sí, era lógico esperar que si cuando se trataba de la masa muscular, su relación con βA_{40} era negativa, en el resto de casos la relación fuese de las mismas características. A este respecto, los estudios sobre la relación de la masa libre de grasa y el agua corporal con la EA indican que la reducción de las dos primeras están relacionadas con la enfermedad (Burns et al., 2010; Sfera et al., 2016). Además, en lo relativo al metabolismo basal, lo esperable es que este disminuya conforme la edad avanza y esta, como se ha mencionado en ocasiones anteriores, es el FR más importante de la EA (Guerreiro & Bras, 2015). Por tanto, un metabolismo basal reducido también podría relacionarse con la enfermedad, ya que se ha encontrado que el metabolismo basal no se encuentra más alto en enfermos de EA (Donaldson et al., 1996). La razón por la que la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal estuviesen relacionados negativamente con los niveles de βA_{40} podría ser la misma por la que la masa muscular también estaba asociada de forma negativa con el péptido, es decir, que colaborasen en la eliminación del mismo.

Respecto a los hombres, no se halló relación alguna entre las variables antropométricas y los niveles de p-tau cuando se introdujeron en Modelos de regresión lineal (Ver Tabla 4.12). De hecho, las variables confusoras de edad, años de educación y APOE- $\epsilon 4$ eran las que mostraron asociación con la proteína, de forma que las variables antropométricas fueron excluidas. Además, la relación de la edad, los años de educación y APOE- $\epsilon 4$ con p-tau era exactamente de la misma magnitud en todos los casos. A pesar de que tales parámetros antropométricos no mostraban relación con los niveles de p-tau en los hombres, el hecho de que la edad se vinculase con su aumento en LCR y que APOE- $\epsilon 4$ estuviese relacionado con esto era una posibilidad esperable, pero que los años de educación también se relacionasen con el incremento de p-tau era llamativo, puesto que un nivel de educación alto se ha asociado con la EA como factor protector (Bennett et al., 2003; Caamaño-Isorna et al., 2006) y, en este caso, parecía ser un FR en los hombres. Este hallazgo puede apoyarse sobre la idea que sostiene que los sujetos con mayor nivel educativo acceden a trabajos cuya

AF realizada en el mismo es mayormente sedentaria, lo cual es más habitual en hombres que en mujeres (Choi et al., 2010). Por tanto, podría existir la posibilidad de que el nivel de educación pasase a ser un FR en función de si se encuentran presentes otros condicionantes como en este caso podrían ser la ocupación laboral, la edad y el hecho de ser portador de APOE- ϵ 4. Por el contrario, en las mujeres, la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal permanecían como variables asociadas positivamente al ratio β A42/ β A40, y la edad y APOE- ϵ 4 ($p < 0,05$ en todos los casos) lo estaban negativamente (Ver Tabla 4.14). Todo lo anterior sugiere que en el caso de las mujeres, el FR más fuerte era la edad, seguida por el FR genético APOE- ϵ 4 y que las variables antropométricas anteriormente mencionadas estaban relacionadas con ratios más favorables de β A42/ β A40. Esto concuerda con lo que se indica en la literatura acerca de la edad, el alelo y la relación entre las dos isoformas del péptido β A (Spies et al., 2010; Guerreiro & Bras, 2015; Jun et al., 2015; Janelidze et al., 2016; Zhu et al., 2015a), hecho que apoya la idea de que el incremento de la masa muscular, de la masa libre de grasa, del agua corporal total y del metabolismo basal puedan suponer factores que colaboren en el aclaramiento de β A.

Cabe señalar que los biomarcadores que mostraban relación con las variables antropométricas eran los referentes al péptido β A. Concretamente, la isoforma 40 en la muestra total y el ratio β A42/ β A40 en las mujeres eran los que mostraron tal relación, lo cual sugiere que los cambios antropométricos unidos a factores como la edad o APOE- ϵ 4 podían estar vinculados con los niveles de β A. Asimismo, no parecía haber relación entre la antropometría y los niveles de tau, p-tau y β A42. Esto pudo deberse a que se trataba de una población cognitivamente sana o a que si se tiene en cuenta la hipótesis de la cascada amiloide, el primer evento en ocurrir en el desarrollo de la EA es el depósito de β A, siendo la isoforma 40 la más abundante y la 42 la más tóxica para el cerebro, al que posteriormente le siguen el aumento de tau y p-tau (Hardy & Higgins, 1992; Querfurth & La Ferla, 2010). Por tanto, cabía la posibilidad de que los parámetros antropométricos analizados, por el momento, no tuviesen relación alguna con tau, p-tau y el péptido β A42.

En resumen, es evidente que la relación de los parámetros de composición corporal con los biomarcadores relacionados con el riesgo de padecer EA resulta compleja y en algunos casos paradójica. De hecho, los datos sugieren que las variables antropométricas no deben estudiarse de forma independiente, ya que estas pueden asumir roles diferentes en función de la presencia de otros factores como el sexo o la edad.

4.3. Condición física y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

4.3.1. Correlaciones: condición física y biomarcadores

Se analizó la asociación entre la CF y los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR de los participantes. En la Tabla 4.15 se muestran las correlaciones de Pearson entre dichas variables.

Tabla 4.15. Correlaciones entre las variables de la condición física y los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo de la muestra total, de los hombres y de las mujeres. Las unidades de cada uno de los parámetros se indican junto a cada variable. Se representan el coeficiente de correlación de Pearson (r) y el nivel de significación (p). **EEII:** Extremidades inferiores; **EESS:** Extremidades superiores; **Nº rep.:** Número de repeticiones; **Marcha 6 minutos:** Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **LCS:** Prueba de levantarse, caminar y sentarse rápido para valorar la agilidad, el equilibrio y la coordinación. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

	tau (pg/ml)		p-tau (pg/ml)		βA_{40} (pg/ml)		βA_{42} (pg/ml)		$\beta A_{42}/\beta A_{40}$	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Muestra total										
<i>Fuerza EEII (nº rep.)</i>	-0,079	0,261	-0,061	0,386	-0,065	0,361	-0,036	0,608	-0,005	0,942
<i>Fuerza EESS (nº rep.)</i>	-0,120	0,089	-0,104	0,140	-0,066	0,351	0,030	0,671	-0,097	0,169
<i>Marcha 6 minutos (m)</i>	-0,250	<0,001	-0,257	<0,001	-0,153	0,031	-0,009	0,899	-0,139	0,050
<i>Flexibilidad EEII (cm)</i>	-0,160	0,023	-0,142	0,043	0,081	0,256	-0,043	0,541	0,143	0,043
<i>Flexibilidad EESS (cm)</i>	0,118	0,097	0,091	0,200	0,062	0,384	-0,003	0,967	0,057	0,422
<i>LCS 2,44 m (s)</i>	0,129	0,067	0,075	0,290	-0,004	0,956	-0,031	0,660	0,031	0,665
Hombres										
<i>Fuerza EEII (nº rep.)</i>	-0,034	0,742	-0,010	0,922	-0,031	0,764	-0,047	0,649	0,064	0,533
<i>Fuerza EESS (nº rep.)</i>	-0,107	0,299	-0,102	0,322	-0,034	0,737	0,032	0,759	-0,046	0,657
<i>Marcha 6 minutos (m)</i>	-0,240	0,018	-0,222	0,029	-0,090	0,382	0,003	0,977	-0,078	0,450
<i>Flexibilidad EEII (cm)</i>	0,193	0,058	0,176	0,084	0,149	0,145	0,014	0,892	0,172	0,091
<i>Flexibilidad EESS (cm)</i>	0,107	0,300	0,099	0,339	0,118	0,254	0,023	0,822	0,084	0,417
<i>LCS 2,44 m (s)</i>	0,111	0,275	0,001	0,994	-0,038	0,712	0,024	0,817	-0,094	0,358
Mujeres										
<i>Fuerza EEII (nº rep.)</i>	-0,138	0,160	-0,118	0,233	-0,093	0,350	-0,014	0,885	0,073	0,459
<i>Fuerza EESS (nº rep.)</i>	-0,147	0,134	-0,108	0,273	-0,083	0,402	0,047	0,633	0,154	0,120
<i>Marcha 6 minutos (m)</i>	-0,294	0,002	-0,307	0,002	-0,186	0,060	0,014	0,889	0,206	0,037
<i>Flexibilidad EEII (cm)</i>	0,126	0,200	0,135	0,169	0,074	0,455	-0,070	0,483	0,145	0,142
<i>Flexibilidad EESS (cm)</i>	0,127	0,200	0,113	0,253	0,090	0,363	0,026	0,798	0,048	0,629
<i>LCS 2,44 m (s)</i>	0,152	0,124	0,146	0,138	0,022	0,826	-0,098	0,324	0,145	0,144

En lo que respecta a las correlaciones relativas a la muestra total, se encontró que tanto la CCR como la flexibilidad de las EEII estaban relacionadas de forma negativa con tau y p-tau. Por último, la CCR estaba asociada de forma negativa al péptido β A40 y la flexibilidad de las EEII estaba positivamente relacionada con el ratio β A42/ β A40. No se encontraron correlaciones significativas entre las variables de la CF y el péptido β A42.

Por otro lado, en el caso de los hombres, se observó que la CCR estaba negativamente asociada a tau y p-tau (Figuras 4.2-B y 4.3-B). No se hallaron correlaciones significativas entre las variables de la CF y los casos de las isoformas β A40, β A42 y el ratio β A42/ β A40.

Para finalizar, en las mujeres se encontró que la CCR se relacionaba negativamente tanto con tau como con p-tau (Figuras 4.2-C y 4.3-C). Además, la CCR también se asociaba de forma positiva con el ratio β A42/ β A40. No se halló correlación entre los parámetros de la CF analizados y los péptidos β A40 y β A42.

En general, aunque la flexibilidad de las EEII solamente se correlacionaba positivamente con tau en el caso de la muestra total, en el caso de los hombres y de las mujeres lo hacía de forma positiva a pesar de que la relación no era significativa. Por otro lado, aunque en el caso de los hombres y de las mujeres la relación entre la flexibilidad de las EEII y p-tau no alcanzase el nivel de significación, a diferencia de la muestra total, la relación parecía ser positiva. En lo que respecta a la asociación entre la CCR y β A40 en los hombres y en las mujeres, aunque en ambos casos la correlación no era significativa, esta parecía ser negativa. Asimismo, no se encontró relación entre las variables de la CF analizadas y el péptido β A42 en ninguno de los grupos. Además, mientras que en la muestra total la flexibilidad de las EEII y el ratio β A42/ β A40 mostraban una relación positiva, en el caso de los hombres y las mujeres no se alcanzó el nivel de significación, pero cabe decir que la correlación en estos casos también parecía ser positiva. Por último, la CCR solamente se correlacionó positivamente con el ratio β A42/ β A40 en el caso de las mujeres, pero en la muestra total y en los hombres, parecía hacerlo negativamente aunque en estos dos últimos casos la relación no fuese significativa.

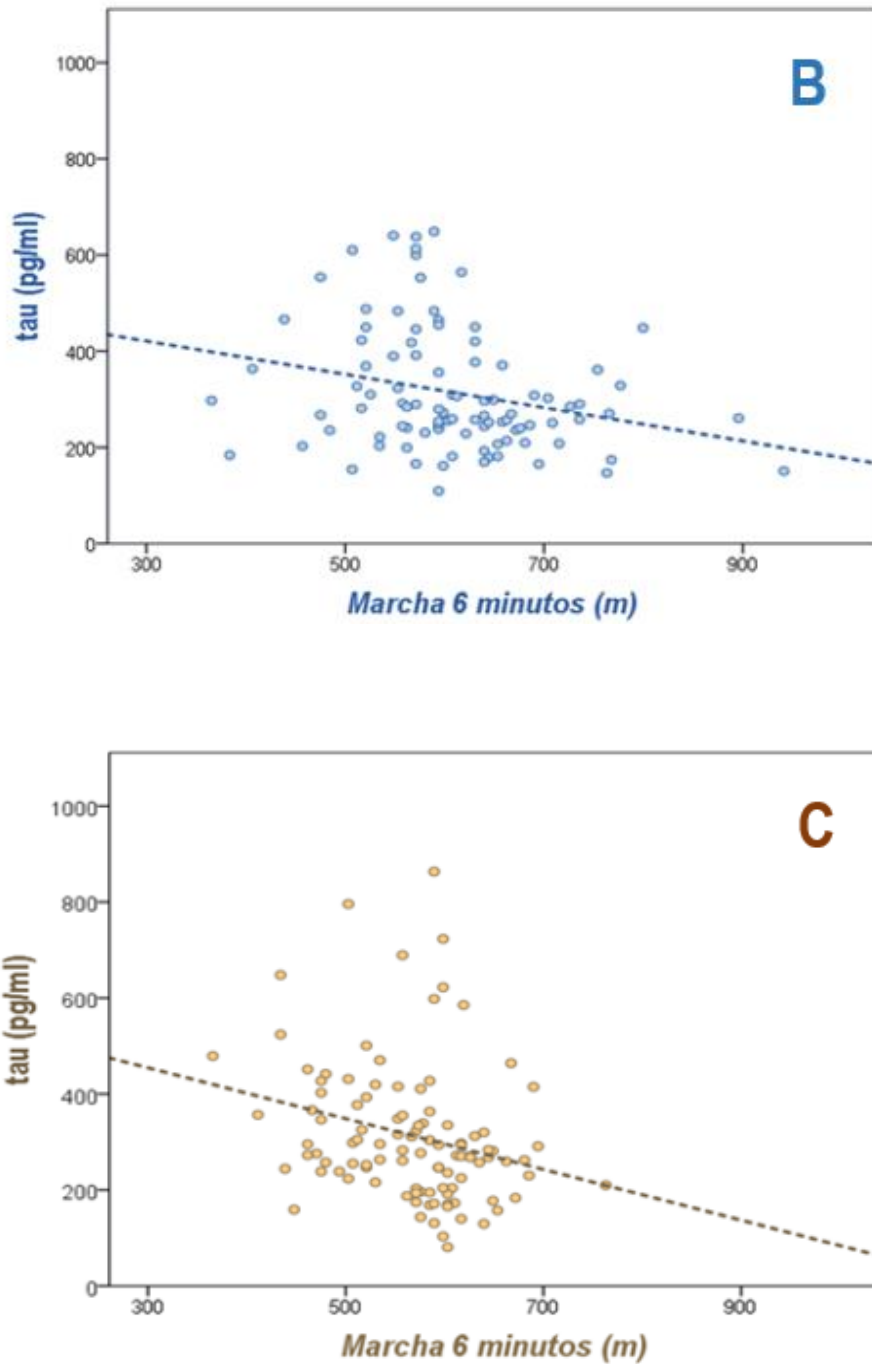


Figura 4.2. Gráficos de dispersión de las correlaciones entre la marcha 6 minutos y los niveles de tau en líquido cefalorraquídeo de los hombres (B) y de las mujeres (C). Marcha 6 minutos: Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria.

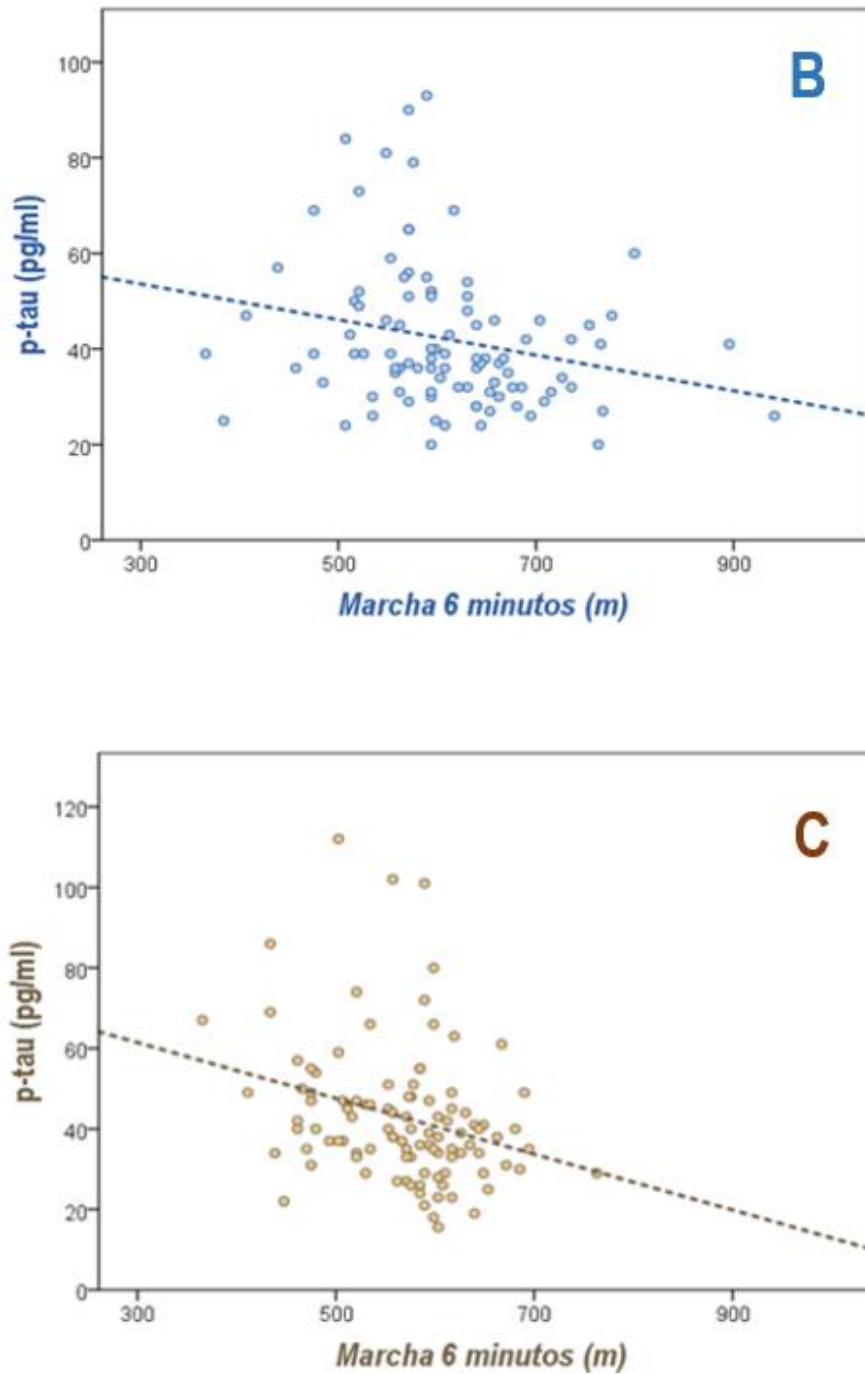


Figura 4.3. Gráficos de dispersión de las correlaciones entre la marcha 6 minutos y los niveles de p-tau en líquido cefalorraquídeo de los hombres (B) y de las mujeres (C). Marcha 6 minutos: Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria.

4.3.2. Análisis multivariantes: condición física y biomarcadores

Para analizar la relación entre las variables de la CF y los biomarcadores de la EA en LCR, se llevaron a cabo regresiones lineales en los casos en los que las correlaciones presentaron una relación significativa.

Para ello, se plantearon dos Modelos de regresión lineal (I y II) tanto para la muestra total (A) como para los hombres (B) y para las mujeres (C).

En el Modelo I, se tuvieron en cuenta como variables de control la edad y el sexo para el caso de la muestra total, y la edad para hombres y para mujeres. En el Modelo II, además de las anteriores variables de control, también se incluyeron los años de educación y el alelo APOE- ϵ 4 tanto para la muestra total como para hombres y para mujeres.

En la Tabla 4.16 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la CF y el biomarcador *tau*.

Cuando se llevaron a cabo las regresiones lineales, se encontró que la CCR y el biomarcador tau se relacionaban negativamente en la muestra total y en ambos Modelos observándose, además, que la edad también lo hacía, pero de forma positiva. No se encontró relación entre la CCR y tau en los hombres, ya que en el Modelo I la primera fue excluida y era la edad la única variable relacionada positivamente con los niveles de la proteína en LCR. Sin embargo, la CCR se relacionaba de forma negativa con tau en el Modelo II, mientras que la edad y los años de educación lo hacían de forma positiva encontrándose, además, que APOE- ϵ 4 estaba relacionado. Asimismo, la CCR se relacionaba de forma negativa con tau en las mujeres en el Modelo I y la edad lo hacía de forma positiva con la misma. Por el contrario, en el Modelo II la CCR fue excluida y la edad se mantenía asociada de forma positiva.

No se halló relación entre flexibilidad de las EEII y tau en la muestra total, ya que en ambos Modelos realizados era la edad la única variable que se asociaba de forma positiva con la proteína.

Tabla 4.16. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: tau. Marcha 6 minutos: Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **EEII:** Extremidades inferiores. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva $p < 0,1$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Marcha 6 minutos	I	A	Marcha 6 minutos	-0,398	-0,143	-2,049	0,042	0,141	<0,001
			Edad	0,008	0,314	4,510	<0,001		
		B	Edad	0,009	0,369	3,875	<0,001	0,127	<0,001
			C	Marcha 6 minutos	-0,581	-0,173	<i>-1,700</i>	<i>0,092</i>	0,135
		Edad		0,008	0,283	2,791	0,006		
		II	A	Marcha 6 minutos	-0,447	-0,162	-2,277	0,024	0,134
	Edad			0,007	0,289	4,056	<0,001		
	B		Marcha 6 minutos	-0,542	-0,229	-2,278	0,025	0,220	<0,001
			Edad	0,008	0,320	3,247	0,002		
	Educación	0,349	0,275	2,888	0,005				
APOE-ε4	0,075	0,203	2,197	0,031					
Flexibilidad EEII	I	A	Edad	0,010	0,374	5,700	<0,001	0,135	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	Edad	0,009	0,358	5,338	<0,001	0,124	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	---	---	---	---	---	---	---
			---	---	---	---	---	---	---
			---	---	---	---	---	---	---

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE-ε4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE-ε4: Apolipoproteína E- ε4.

En la Tabla 4.17 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la CF y el biomarcador p-tau.

Por un lado, se encontró que la CCR se relacionaba negativamente y la edad positivamente con p-tau en la muestra total y en ambos Modelos. Por otro, mientras que no se observó relación entre la CCR y los niveles de p-tau en los hombres en el caso del Modelo I, ya que la edad era la única variable que permanecía relacionada con la proteína, se encontró que en el Modelo II, la CCR se relacionaba negativamente con p-tau y que la edad y los años de educación lo hacían de forma positiva. Además, se observó que APOE-ε4 también estaba relacionado con los niveles de p-tau. La CCR se asociaba negativamente con p-tau en las mujeres en ambos Modelos encontrándose, además, que la edad se relacionaba de forma positiva con los niveles de la proteína.

Asimismo, no se encontró asociación entre la flexibilidad de las EEII y p-tau en la muestra total, ya que en ambos Modelos era la edad la única variable que permanecía vinculada a la proteína que, además, lo hacía de forma positiva.

Tabla 4.17. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: p-tau. Marcha 6 minutos: Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **EEII:** Extremidades inferiores. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Marcha 6 minutos	I	A	Marcha 6 minutos	-0,357	-0,151	-2,172	0,031	0,141	<0,001
			Edad	0,007	0,308	4,417	<0,001		
		B	Edad	0,008	0,359	3,746	<0,001	0,120	<0,001
			C	Marcha 6 minutos	-0,520	-0,184	<i>-1,826</i>	<i>0,071</i>	0,143
		Edad		0,006	0,284	2,815	0,006		
		II	A	Marcha 6 minutos	-0,378	-0,161	-2,261	0,025	0,133
	Edad			0,006	0,289	4,049	<0,001		
	B		Marcha 6 minutos	-0,376	-0,182	<i>-1,786</i>	<i>0,078</i>	0,195	<0,001
			Edad	0,007	0,329	3,293	0,001		
			Educación	0,261	0,236	2,437	0,017		
			APOE-ε4	0,071	0,219	2,333	0,022		
	C	Marcha 6 minutos	-0,512	-0,182	<i>-1,781</i>	<i>0,078</i>	0,137	<0,001	
Edad		0,006	0,278	2,726	0,008				
Flexibilidad EEII	I	A	Edad	0,008	0,355	5,376	<0,001	0,122	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	Edad	0,007	0,341	5,058	<0,001	0,112	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	---	---	---	---	---	---	

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE-ε4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE-ε4: Apolipoproteína E- ε4.

En la Tabla 4.18 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la CF y el biomarcador βA_{40} .

No se encontró relación entre la CCR y la concentración de βA_{40} en la muestra total. De hecho, en ambos Modelos, solo se observó una relación positiva entre la edad y el péptido.

Tabla 4.18. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: βA_{40} . Marcha 6 minutos: Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Marcha 6 minutos	I	A	Edad	37,920	0,187	2,680	0,008	0,030	0,008
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	Edad	36,956	0,181	2,545	0,012	0,028	0,012
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	---	---	---	---	---	---	

Variables de control Modelo I: Edad y sexo.

Variables de control Modelo II: Edad, sexo, años de educación y APOE- $\epsilon 4$.

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- $\epsilon 4$: Apolipoproteína E- $\epsilon 4$.

En la Tabla 4.19 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la CF y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

La flexibilidad de las EEII no se encontraba relacionada con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en la muestra total. Por un lado, en el Modelo I era la edad la que se asociaba negativamente con el biomarcador y, por el otro, en el Modelo II, además de la edad, APOE- $\epsilon 4$ también se relacionaba con el mismo.

De igual modo, la CCR no se relacionaba con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en las mujeres. De hecho, en el Modelo I era la edad la que se relacionaba negativamente con el biomarcador y, en el Modelo II, además de la edad, APOE- $\epsilon 4$ también estaba asociado a este.

Tabla 4.19. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: Ratio β_{A42}/β_{A40} . EEII: Extremidades inferiores; **Marcha 6 minutos: Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria. Cifras en negrita: $p < 0,05$.**

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Flexibilidad EEII	I	A	Edad	-0,005	-0,338	-5,069	<0,001	0,110	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---	---
	II	A	Edad	-0,005	-0,319	-4,953	<0,001	0,195	<0,001
			APOE- ϵ 4	-0,076	-0,312	-4,837	<0,001		
		B	---	---	---	---	---	---	---
Marcha 6 minutos	I	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Edad	-0,007	-0,424	-4,708	<0,001	0,172	<0,001
	II	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Edad	-0,006	-0,383	-4,413	<0,001	0,253	<0,001
	APOE- ϵ 4	-0,082	-0,301	-3,472	0,001				

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- ϵ 4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

4.3.3. Discusión: condición física y biomarcadores

Puesto que en la bibliografía se sugiere que la CF está relacionada con el estado cognitivo y con el cardiometabólico (Hollamby et al., 2017; Pollock et al., 2018; Ramnath et al., 2018), lo esperado era que una CF adecuada estuviese relacionada con la EA de forma que, en concreto, la CCR sería el parámetro que se asociaría con un mejor perfil de los biomarcadores de la enfermedad. Esto solamente se observó para los casos de tau y p-tau (Ver Tabla 4.15).

La CCR es una medida objetiva que cuantifica la AF habitual y que refleja la capacidad del sistema cardiorrespiratorio y, a este respecto, es creciente la evidencia que apoya que una alta CCR se relaciona con una mejor salud cerebral, con una mejor cognición y con la reducción del riesgo frente a la EA en personas mayores (Mailey et al., 2010; Prakash et al., 2011; Johnson et al., 2012; Defina et al., 2013). Asimismo, se ha encontrado que la CCR tiene relación con cambios positivos sobre estructuras cerebrales como el hipocampo o la materia gris total, así como con la memoria episódica, pero cabe señalar que esta relación parece diferir en función del sexo.

En relación a lo anterior, en diferentes estudios se observó que, por un lado, el volumen hipocámpico se relacionaba de forma positiva con la CCR en mujeres, pero no en hombres, por otro, que la asociación de esta última con la materia gris total era positiva en hombres, pero no en mujeres y, por último, que la memoria episódica también se relacionaba de manera positiva con la CCR en hombres, pero no en mujeres (Dougherty et al., 2017; Pentikäinen et al., 2017).

Por tanto, la relación que existe entre la CCR y el estado cognitivo parece ser dependiente del sexo, cuestión que en lo respecta a los biomarcadores, también parecía ocurrir en nuestro trabajo en los casos de tau y p-tau.

En nuestro caso, la CCR se relacionaba con los niveles de tau de forma que los niveles de la proteína en LCR descendían cuanto mejor era la CCR en mujeres, pero no en hombres en el Modelo ajustado para la edad, y de manera que descendían cuanto mejor era la CCR en hombres, pero no en mujeres cuando el Modelo se ajustó para la edad, los años de educación y APOE-ε4 (Ver Tabla 4.16).

Nuestros hallazgos sugieren que dichas diferencias entre ambos sexos eran dependientes de los FR de la enfermedad y que, además, la CCR se relacionaba con mejores niveles de la proteína.

En cuanto al biomarcador p-tau, se comprobó que la CCR estaba negativamente relacionada con los niveles de este en el caso de las mujeres, pero no en el de los hombres cuando la única variable de confusión era la edad. Asimismo, se encontró que al añadir además de la edad, los años de educación y APOE- ϵ 4, la CCR se relacionaba de forma negativa con los niveles de p-tau, mientras que los de las mujeres también se asociaban de forma similar a cuando lo hacían en el Modelo ajustado por la edad (Ver Tabla 4.17).

De este modo, también los niveles de p-tau parecían ser dependientes de la CCR y, además, los resultados eran distintos en función del sexo.

Otra cuestión que conviene resaltar con respecto a las diferencias halladas entre hombres y mujeres, es que la CCR se relacionaba con menores niveles de tau y p-tau en hombres que en mujeres cuando se tenían en cuenta los FR de edad, años de educación y APOE- ϵ 4. Lo anteriormente indicado, bien podría deberse a que los hombres obtuvieron una mejor marca que las mujeres en la prueba de la marcha durante 6 minutos ($p=0,001$) y no a diferencias con respecto a las concentraciones de tau y p-tau en LCR, puesto que los niveles de las proteínas eran similares para ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos, o bien a la relación entre todas las variables incluidas en el Modelo.

Asimismo, que los años de educación se correspondiesen con un aumento de los niveles de tau y p-tau en LCR en el caso de los hombres era un hallazgo inesperado, pero podría tener una explicación relacionada con el nivel de ocupación de estos. En el pasado, los hombres tenían mayores oportunidades que las mujeres de acceder a una educación y ocupación superiores (Mielke et al., 2014; Tensil et al., 2017), lo cual puede contribuir al mantenimiento de una reserva cognitiva, pero se ha encontrado que en el caso de los hombres, la AF sedentaria en el trabajo es mayor que las de las mujeres, cuestión que podría respaldarse mediante la idea de que estos posean una mayor cualificación que las mujeres (Choi et al., 2010). De hecho, se conoce que tener una profesión sedentaria aumenta el riesgo de DM y HTA y que este riesgo es mayor en hombres que en mujeres (Aravindalochanan et al., 2014; Gao et al., 2017). Además, en otros estudios se ha encontrado que un alto nivel educativo acelera la neuropatología de la demencia (Contador et al., 2017a, Contador et al., 2017b). Por tanto, parece que el nivel educativo podría suponer un FR cuando este se asocia a otros condicionantes, cuyo efecto puede dejar de ser beneficioso para pasar a ser perjudicial a partir de un momento determinado de la vida.

Cabe señalar que el aumento de los niveles de tau y p-tau, aunque no son característicos de la EA, si está presente en otras enfermedades neurodegenerativas conocidas como taupatías (Dunckley et al., 2006). Por tanto, mediante el análisis realizado en la muestra total, en los hombres y en las mujeres, fue posible detectar que una mejor CCR se relacionaba con un descenso de tau y p-tau, por lo que se intuye que la primera pudiese ser un factor protector frente a dichas patologías.

Sin embargo, no fue posible establecer una conexión de carácter protector entre la CCR y la EA, ya que aunque la alteración de los niveles de tau y p-tau son indicadores de la gravedad de la enfermedad, puesto que también en la misma se encuentran aumentados (Serrano-Pozo et al., 2011), el análisis realizado no mostraba relación entre la CCR y los niveles de β A (Ver Tablas 4.18 y 4.19). Además, debe tenerse en cuenta que la investigación fue llevada a cabo sobre una muestra representada por personas cognitivamente sanas.

De este modo, los resultados esperados pueden aceptarse parcialmente, ya que ante la presencia de una mejor CCR los niveles de tau y p-tau en LCR se relacionaban negativamente con la primera, pero no parecía tener un vínculo con los niveles de β A. Este hallazgo era contrario a lo que se sugiere en la literatura, puesto que en un estudio se observó que la CCR atenuaba la influencia que ejercían los FR genéticos sobre los biomarcadores de la EA, entre los que se encontraba un perfil más favorable de los niveles del péptido en LCR (Schultz et al., 2017).

Aunque en el presente trabajo no se corroborase que la CCR tenía una relación con los niveles de β A de forma que pudiese ser un factor protector frente a la EA, en otro estudio se encontró que la CCR mejoraba el efecto nocivo de β A₄₂ sobre la cognición en términos de memoria inmediata y aprendizaje verbal (Schultz et al., 2015). Por consiguiente, existe la evidencia de que la CCR está relacionada con los niveles de β A y podría sugerirse que también lo estuviese con un menor depósito cerebral del péptido.

Las diferencias encontradas entre los estudios pueden deberse a que no se han utilizado métodos estandarizados a la hora de cuantificar la CCR, ya que mientras que en otros casos se ha considerado el consumo de oxígeno, en este trabajo la CCR se cuantificó mediante la prueba de la marcha durante 6 minutos incluida en la batería SFT. Por tanto, el método de medición de la misma puede suponer un factor que influya sobre los resultados.

No obstante, existe la necesidad de continuar la investigación acerca de los beneficios que la CCR pueda tener sobre la demencia en general y la EA en especial, así como acerca de las vías por las que la CCR puede ser de ayuda en la prevención de la enfermedad. Las razones por las que la CCR puede resultar beneficiosa frente a la neurodegeneración y el DC pueden ser varias: incremento del flujo sanguíneo cerebral y, por tanto, mayor disponibilidad de O₂, mejora de la neuroplasticidad, reducción el estrés oxidativo y la inflamación, aumento del volumen cerebral, y atenuación del efecto de los FRCV (Cotman & Engesser-Cesar, 2002; Churchill et al., 2002; Kiraly & Kiraly, 2005; Colcombe et al., 2006; Al-Mallah et al., 2018; Wedell-Neergaard et al., 2018).

Además del efecto protector que la CCR pueda ejercer sobre la EA, también se ha encontrado que cuando la enfermedad se encuentra instaurada, si la CCR es inadecuada, la progresión de la enfermedad es más severa, lo que sugiere que una apropiada CCR puede mejorar el pronóstico de la enfermedad aunque esta haya dado inicio (Vidoni et al., 2012).

A la vista de los resultados obtenidos, sería conveniente profundizar en el estudio del efecto de la CCR sobre los niveles de los biomarcadores de la EA. Para ello, serían necesarios estudios longitudinales que permitiesen detectar cambios a lo largo del tiempo que permitiesen confirmar si la CCR contribuye a mejorar los niveles de tau y p-tau, así como los de β A.

Por otro lado, dado el posible efecto beneficioso de una CCR adecuada sobre la prevención de la EA, sería pertinente diseñar programas de ejercicios dirigidos a mejorar dicha capacidad en personas mayores, ya que la misma se reduce conforme se envejece (Milanović et al., 2013). De hecho, se ha calculado que la CCR disminuye aproximadamente un 10% por década tras cumplir los 20 años y que la reducción puede ser incluso de un 15-25% por década tras los 50 años en personas sedentarias (Yu et al., 2011).

Con respecto a la flexibilidad de las EEII, se comprobó que esta no se relacionaba con los niveles de tau, p-tau y el ratio β A₄₂/ β A₄₀ de la muestra total (Ver Tablas, 4.16, 4.17 y 4.19). No obstante, según las correlaciones llevadas a cabo, una mejor flexibilidad parecía relacionarse con una disminución de los niveles de tau, p-tau y con un aumento del ratio β A₄₂/ β A₄₀ (Ver Tabla 4.15), lo cual era un hallazgo que se correspondía con lo esperado y sugiere que dichos resultados debían ser más profundamente analizados.

En resumen, podría sugerirse que una adecuada CF y, sobre todo, cuando esta está basada en una CCR apropiada, se relaciona con la mejora en los niveles de los biomarcadores indicativos de neurodegeneración, es decir, con la disminución de los niveles de tau y p-tau en LCR.

Sin embargo, en la muestra aquí analizada no se pudo establecer una asociación entre la CCR y los niveles de β A, por lo que no es posible sugerir que la CCR sea un factor protector frente a la EA. Esto pudo deberse a que se trataba de una muestra cognitivamente sana y a que, al menos en la etapa preclínica, no existiese un vínculo entre la CCR y los niveles del péptido. Por tanto, la asociación entre los mismos es una cuestión que en caso de ser acertada, podría esclarecerse en edades más avanzadas de la muestra.

4.4. Actividad física y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

4.4.1. Correlaciones: actividad física y biomarcadores

Se analizó la asociación entre la AF y los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR por los participantes. En la Tabla 4.20 se muestran las correlaciones de Pearson entre dichas variables.

Tabla 4.20. Correlaciones entre las intensidades e indicadores de la actividad física realizada y los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo de la muestra total, de los hombres y de las mujeres. Las unidades de cada uno de los parámetros se indican junto a cada variable. Se representan el coeficiente de correlación de Pearson (r) y el nivel de significación (p). Cifras en negrita: $p < 0,05$.

	tau (pg/ml)		p-tau (pg/ml)		βA_{40} (pg/ml)		βA_{42} (pg/ml)		$\beta A_{42}/\beta A_{40}$	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Muestra total										
<i>Sedentaria (min/día)</i>	0,083	0,275	0,073	0,335	0,071	0,348	0,050	0,510	-0,007	0,817
<i>Ligera (min/día)</i>	-0,043	0,572	-0,027	0,724	-0,038	0,614	-0,080	0,290	-0,050	0,420
<i>Moderada (min/día)</i>	-0,016	0,832	0,032	0,668	0,041	0,590	0,015	0,848	-0,084	0,434
<i>Vigorosa (min/día)</i>	-0,010	0,891	0,031	0,679	0,060	0,429	0,151	0,046	0,162	0,098
<i>Moderada-vigorosa (min/día)</i>	-0,001	0,987	0,053	0,485	0,066	0,381	0,052	0,497	-0,045	0,609
<i>Muy vigorosa (min/día)</i>	0,106	0,161	0,119	0,117	0,046	0,547	-0,024	0,752	-0,103	0,333
<i>Cuentas/minuto</i>	-0,062	0,404	-0,022	0,765	0,037	0,614	0,063	0,391	-0,001	0,715
<i>Pasos/día</i>	0,034	0,647	0,066	0,372	0,088	0,235	0,056	0,450	-0,032	0,540
Hombres										
<i>Sedentaria (min/día)</i>	0,071	0,527	0,061	0,589	0,068	0,545	0,059	0,604	-0,007	0,949
<i>Ligera (min/día)</i>	-0,086	0,445	-0,048	0,672	-0,092	0,412	-0,117	0,299	-0,050	0,658
<i>Moderada (min/día)</i>	-0,057	0,616	0,018	0,874	0,040	0,725	-0,007	0,953	-0,084	0,458
<i>Vigorosa (min/día)</i>	0,126	0,262	0,210	0,060	0,260	0,019	0,338	0,002	0,162	0,149
<i>Moderada-vigorosa (min/día)</i>	-0,018	0,875	0,073	0,517	0,107	0,339	0,078	0,487	-0,045	0,692
<i>Muy vigorosa (min/día)</i>	0,171	0,127	0,205	0,067	0,111	0,325	0,001	0,993	-0,103	0,360
<i>Cuentas/minuto</i>	-0,034	0,759	0,019	0,865	0,065	0,553	0,068	0,532	-0,001	0,995
<i>Pasos/día</i>	0,000	0,999	0,036	0,742	0,060	0,581	0,046	0,675	-0,032	0,772
Mujeres										
<i>Sedentaria (min/día)</i>	0,102	0,325	0,089	0,391	0,071	0,493	0,037	0,722	-0,030	0,772
<i>Ligera (min/día)</i>	-0,005	0,959	-0,010	0,925	0,005	0,963	-0,052	0,614	-0,071	0,492
<i>Moderada (min/día)</i>	0,008	0,939	0,044	0,673	0,053	0,612	0,042	0,686	-0,039	0,711
<i>Vigorosa (min/día)</i>	-0,190	0,065	-0,181	0,079	-0,173	0,095	-0,056	0,590	0,101	0,331
<i>Moderada-vigorosa (min/día)</i>	0,001	0,988	0,036	0,724	0,045	0,664	0,041	0,694	-0,032	0,757
<i>Muy vigorosa (min/día)</i>	-0,095	0,358	-0,123	0,236	-0,170	0,101	-0,131	0,209	-0,013	0,899
<i>Cuentas/minuto</i>	-0,096	0,340	-0,065	0,518	0,012	0,902	0,064	0,526	0,058	0,565
<i>Pasos/día</i>	0,070	0,492	0,101	0,316	0,129	0,202	0,073	0,470	-0,062	0,539

En la muestra total, se observó que la AF vigorosa estaba relacionada de forma positiva con βA_{42} . Por otro lado, no se encontró asociación entre el resto de intensidades e indicadores de la AF y los biomarcadores analizados.

Respecto a los hombres, se encontró que la AF vigorosa estaba positivamente relacionada tanto con βA_{40} como con βA_{42} . Asimismo, no se observaron asociaciones en los casos de tau, p-tau y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

Para las mujeres, no se encontró asociación entre las variables de la AF analizadas y los biomarcadores de la EA en LCR.

Cabe añadir que las variables de la AF analizadas no se relacionaban con las proteínas tau y p-tau en ninguno de los grupos (muestra total, hombres y mujeres). Aunque la relación entre la AF vigorosa y el péptido βA_{40} solo alcanzó el nivel de significación en el caso de los hombres, para la muestra total también parecía ser de carácter positivo, pero por el contrario, en las mujeres era de tipo negativo. De forma similar, en la muestra total y en los hombres, la AF vigorosa se correlacionaba de forma positiva con el péptido βA_{42} , pero aunque en las mujeres esta relación no era significativa, parecía ser negativa. Por último, no se encontró relación entre las variables de la AF y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en ninguno de los grupos.

4.4.2. Análisis multivariantes: actividad física y biomarcadores

Para analizar la relación entre las variables de la AF y los biomarcadores de la EA en LCR, se llevaron a cabo regresiones lineales en los casos en los que las correlaciones presentaron una relación significativa.

Para ello, se plantearon dos Modelos de regresión lineal (I y II) tanto para la muestra total (A) como para los hombres (B) y para las mujeres (C).

En el Modelo I, se tuvieron en cuenta como variables de control la edad y el sexo para el caso de la muestra total, y la edad para hombres y para mujeres. En el Modelo II, además de las anteriores variables de control, también se incluyeron los años de educación y el alelo APOE- ϵ 4 tanto para la muestra total como para hombres y para mujeres.

En la Tabla 4.21 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la AF y el biomarcador β A40.

Se encontró que la AF vigorosa y la edad se relacionaban de forma positiva con el péptido β A40 en los hombres tanto en el Modelo I como en el Modelo II.

Tabla 4.21. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: β A40. AF: Actividad física. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
AF Vigorosa	I	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	AF Vigorosa	806,429	0,271	2,577	0,012	0,117	0,003
			Edad	57,074	0,267	2,538	0,013		
	C	---	---	---	---	---	---	---	
	II	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	AF Vigorosa	825,318	0,277	2,602	0,011	0,119	0,003
			Edad	56,477	0,265	2,488	0,015		
	C	---	---	---	---	---	---	---	

Variables de control Modelo I: Edad.

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- ϵ 4.

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

En la Tabla 4.22 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con la AF y el biomarcador $\beta A42$.

Se observó que la AF vigorosa se relacionaba positivamente con $\beta A42$ en la muestra total para el caso del Modelo I, de forma que la edad no parecía intervenir en la relación. Sin embargo, la AF vigorosa también estaba relacionada con $\beta A42$ en el Modelo II, pero en este caso, APOE- $\epsilon 4$ también parecía relacionarse con el biomarcador. Asimismo, la AF vigorosa se relacionaba positivamente con $\beta A42$ en los hombres y en ambos Modelos, sin que otras variables confusoras interviniesen en la relación.

Tabla 4.22. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: $\beta A42$. AF: Actividad física. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
AF Vigorosa	I	A	AF Vigorosa	68,721	0,151	2,013	0,046	0,017	0,046
		B	AF Vigorosa	131,596	0,338	3,197	0,002	0,103	0,002
		C	---	--	--	---	---	---	---
	II	A	AF Vigorosa	69,846	0,155	2,074	0,040	0,046	0,007
			APOE- $\epsilon 4$	-78,441	-0,188	-2,515	0,013		
		B	AF Vigorosa	125,606	0,327	3,039	0,003	0,095	0,003
C	---	---	---	---	---	---	---		

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- $\epsilon 4$ (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- $\epsilon 4$: Apolipoproteína E- $\epsilon 4$.

4.4.3. Discusión: actividad física y biomarcadores

En relación al efecto positivo de la AF sobre el estado cognitivo, son numerosos los autores que sostienen que la misma supone un factor protector frente al DC, la demencia y la EA o que, incluso, puede atenuar el progreso de la enfermedad una vez instaurada (Erickson et al., 2014; Santos-Lozano et al., 2016; Ebrahimi et al., 2017; Soni et al., 2017). Sin embargo, los mecanismos por los que esto puede ocurrir aún están por definir y, además, las recomendaciones sobre el tipo, intensidad, duración y frecuencia de la AF que puede resultar beneficiosa en la prevención de la enfermedad aún no se han establecido (Stephen et al., 2017; Gasquoiné, 2018). Por el contrario, también existen estudios en los que no se ha encontrado una relación que sugiera que la AF realizada durante años atrás o la realización de ejercicio aeróbico tenga un efecto beneficioso sobre la cognición (Young et al., 2015; Gross et al., 2017).

Dado que el sedentarismo es considerado un FR de la EA, por un lado, era esperable que el tiempo acumulado diario de AF sedentaria se relacionase con una mayor alteración sobre los biomarcadores de la enfermedad en LCR y, por otro, que mayores intensidades de AF diaria se asociasen con un perfil más favorable de los biomarcadores de la EA.

Tras el análisis realizado al respecto, no se encontró que la AF sedentaria estuviese relacionada con los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR en ninguno de los grupos (muestra total, hombres y mujeres). Además, el resto de las intensidades de AF analizadas tampoco parecían tener relación con dichos marcadores biológicos, a excepción de la AF vigorosa en el caso de la muestra total y de los hombres. De este modo, la AF vigorosa se asociaba con mayores niveles de βA_{42} en la muestra total y con mayores niveles de βA_{40} y βA_{42} en los hombres no encontrándose, por tanto, ninguna relación en el caso de las mujeres (Ver Tabla 4.20). Según las regresiones llevadas a cabo, la AF vigorosa únicamente se relacionaba con βA_{40} en los hombres y en ambos Modelos, en los que la edad también estaba asociada de forma que la concentración del biomarcador aumentaba (Ver Tabla 4.21). Por otro lado, el péptido βA_{42} también parecía relacionarse positivamente con la AF vigorosa realizada en la muestra total y en los hombres en ambos Modelos realizados, con el matiz de que en el Modelo II llevado a cabo en la muestra total, APOE- $\epsilon 4$ parecía estar relacionado con el biomarcador (Ver Tabla 4.22). Dado que son los bajos niveles de βA los que se asocian con un mayor riesgo de EA (Anoop et al., 2010; Seppälä et al., 2012), los hallazgos de este trabajo sugieren que la AF vigorosa podría evitar que el

péptido se acumule en el cerebro, razón por la que se relacionaban positivamente. De hecho, en el caso de los hombres, la AF vigorosa parecía ser beneficiosa aun considerando APOE- ϵ 4.

Al comparar los resultados obtenidos con los de otro estudio llevado a cabo recientemente en una muestra de 85 personas cognitivamente sanas y con una media de edad de 64,1 años a los que se les registró la AF diaria mediante acelerómetros (Law et al., 2018), se puede confirmar que los hallazgos de ambos estudios difieren entre sí. En dicho estudio, se encontró que la AF sedentaria se correspondía con menores niveles de β A42 en LCR y que la AF moderada se relacionaba con mayores niveles del biomarcador. Por tanto, según el otro estudio, la AF sedentaria supondría un FR frente a la EA y la moderada podría ser un factor protector. Asimismo, no encontraron relación entre la FA vigorosa y la concentración de los biomarcadores.

El hecho de que en nuestro trabajo el resto de las intensidades de la AF, aparte de la vigorosa, no se hubiesen relacionado con cambios en los niveles de los biomarcadores podía deberse a varias causas. Por un lado, a que el tiempo durante el que se registró la actividad hubiese sido insuficiente. Por otro, a que los dispositivos no registraron el cambio de aceleración en ciertas actividades. Por último, otro aspecto a tener en cuenta es que el intervalo de tiempo que transcurrió entre la medición de la AF y la extracción de LCR fue corto, de modo que podría suponerse que la AF no tiene un efecto inmediato notable sobre la concentración de los biomarcadores, sino que el cambio en los niveles de estos responde a una regularidad en la realización de AF. Por tanto, cabe esperar que la medición no se ajustase a los verdaderos niveles de AF, ya que además, la cantidad de sujetos que realizaron AF vigorosa no era representativa y no cumplía los criterios de normalidad, lo cual puede apoyarse sobre la idea que sostiene que en personas de mayor edad, realizar AF de intensidad moderada-vigorosa no es lo habitual (Brawley et al., 2003).

A la vista de lo anteriormente expuesto, cabe decir que existe falta de consenso y que aún quedan distintos aspectos por explorar en la relación entre la AF y el estado cognitivo. Entre dichos aspectos, además de la ausencia de recomendación sobre las cualidades que la AF debe reunir para resultar beneficiosa en términos neurológicos y el desconocimiento acerca de los mecanismos por las que esto puede ocurrir, también surge la necesidad de conocer si lo que realmente resulta protector es la realización de AF de forma regular a lo largo de la vida o si puede ser suficiente con comenzar a realizarla en edades más avanzadas. A este respecto, en un estudio longitudinal se

observó que la AF en personas de mediana edad no tenía relación con un mejor estado cognitivo a largo plazo, pero que en edades más avanzadas, la AF llevada a cabo durante los dos años previos sí tenía un efecto beneficioso sobre la cognición (Gross et al., 2017). Por tanto, esta podría ser la razón por la que algunos estudios transversales han encontrado una relación positiva entre niveles altos de AF y la cognición. Por el contrario, en otro estudio longitudinal cuyo seguimiento se realizó durante un periodo de 8-10 años, se observó que en las personas mayores que realizaban AF moderada-vigorosa una vez por semana, el riesgo de DC y el RD era entre el 34-50% más bajo y que, en aquellos que finalmente desarrollaron demencia, si los niveles de AF decrecían, su estado cognitivo empeoraba. En dicho estudio los autores concluyeron que la relación entre la AF y los resultados cognitivos era de carácter dosis-dependiente (Soni et al., 2017). Dado todo lo expuesto, se podría pensar que durante edades más jóvenes, el hecho de realizar AF no ejerce ningún efecto notable sobre el mantenimiento del estado cognitivo, ya que se puede contar con mecanismos adicionales que compensen los daños a este nivel. Sin embargo, es factible sugerir que en edades más avanzadas, cuando los posibles mecanismos compensatorios se vuelven más vulnerables, la realización de AF pueda contribuir a hacer frente a los eventos que facilitan la neurodegeneración y el DC. De hecho, aunque no se conocen con exactitud las vías por las que esto pueda ocurrir, se sabe que la AF regular incrementa el flujo sanguíneo cerebral, mantiene la neuroplasticidad y contrarresta el efecto nocivo del estrés oxidativo (Chen et al., 2016; Ebrahimi et al., 2017).

En general, es evidente la falta de consenso sobre si la AF es beneficiosa a la hora de prevenir y compensar la EA, así como sobre en qué momento de la vida puede o no ser más útil. Una limitación que impide resultados más homogéneos entre estudios es la forma en la que se cuantifica la AF y el tiempo durante el que se realiza la medición, así como la forma en la que se analiza el estado cognitivo y el periodo de la vida en el que se analizan ambos, ya que como queda de manifiesto, la edad es un factor importante a tener en cuenta.

4.5. Parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

4.5.1. Correlaciones: parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores

Se analizó la asociación entre los parámetros bioquímicos y de TA y los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR de los participantes. En la Tabla 4.23 se muestran las correlaciones de Pearson entre dichas variables.

Tabla 4.23. Correlaciones entre los parámetros bioquímicos y de tensión arterial y los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo de la muestra total, de los hombres y de las mujeres. Las unidades de cada uno de los parámetros se indican junto a cada variable. Se representan el coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y el nivel de significación (*p*). **HDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **LDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **TAS:** Tensión Arterial Sistólica; **TAD:** Tensión Arterial Diastólica. Cifras en negrita: *p* < 0,05.

	tau (pg/ml)		p-tau (pg/ml)		βA ₄₀ (pg/ml)		βA ₄₂ (pg/ml)		βA ₄₂ /βA ₄₀	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Muestra total										
<i>Glucosa basal (mg/dl)</i>	0,121	0,107	0,132	0,079	0,139	0,064	0,089	0,237	0,023	0,760
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	-0,068	0,365	-0,056	0,454	0,039	0,602	0,056	0,460	0,024	0,751
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	0,005	0,949	0,045	0,557	0,101	0,190	0,122	0,112	0,044	0,573
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	-0,052	0,504	-0,043	0,582	0,040	0,610	0,047	0,548	0,011	0,893
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	-0,084	0,269	-0,123	0,106	-0,118	0,121	-0,095	0,214	0,001	0,985
<i>TAS decúbito (mm Hg)</i>	0,182	0,009	0,172	0,014	0,006	0,928	-0,105	0,136	-0,171	0,015
<i>TAD decúbito (mm Hg)</i>	0,065	0,356	0,067	0,341	-0,001	0,989	-0,047	0,508	-0,076	0,280
Hombres										
<i>Glucosa basal (mg/dl)</i>	0,186	0,086	0,234	0,030	0,231	0,032	0,192	0,076	0,068	0,534
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	-0,146	0,176	-0,148	0,169	-0,039	0,719	0,013	0,906	0,067	0,535
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	-0,049	0,655	-0,002	0,986	0,051	0,643	0,134	0,220	0,127	0,245
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	-0,101	0,362	-0,103	0,355	-0,004	0,972	0,019	0,862	0,034	0,758
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	-0,104	0,340	-0,161	0,139	-0,153	0,160	-0,098	0,368	0,050	0,649
<i>TAS decúbito (mm Hg)</i>	0,131	0,197	0,118	0,244	-0,010	0,925	-0,111	0,273	-0,167	0,099
<i>TAD decúbito (mm Hg)</i>	-0,051	0,614	-0,022	0,832	-0,043	0,671	-0,039	0,704	-0,007	0,945
Mujeres										
<i>Glucosa basal (mg/dl)</i>	0,036	0,732	0,054	0,608	0,129	0,221	0,048	0,650	-0,023	0,829
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	0,019	0,857	0,019	0,860	0,078	0,463	0,061	0,567	-0,016	0,881
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	0,086	0,429	0,072	0,513	0,094	0,391	0,074	0,502	-0,011	0,921
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	0,008	0,943	0,014	0,897	0,075	0,504	0,064	0,569	-0,013	0,906
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	-0,090	0,400	-0,087	0,420	-0,045	0,678	-0,064	0,551	-0,046	0,667
<i>TAS decúbito (mm Hg)</i>	0,219	0,025	0,237	0,015	0,079	0,426	-0,074	0,456	-0,198	0,044
<i>TAD decúbito (mm Hg)</i>	0,141	0,152	0,148	0,133	0,088	0,375	-0,022	0,827	-0,136	0,167

Se comprobó que en la muestra total, la TAS se relacionaba positivamente con tau, p-tau y negativamente con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$. No se hallaron correlaciones significativas entre los parámetros bioquímicos y de TA y los péptidos βA_{40} y βA_{42} .

Por otro lado, en el caso de los hombres, se encontró que la glucosa basal se relacionaba positivamente tanto con p-tau como con el péptido βA_{40} . Asimismo, no se encontró relación para los casos de los biomarcadores tau, βA_{42} y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en este contexto.

En lo que respecta a las mujeres, la TAS se correlacionaba de forma positiva con tau y p-tau, y de forma negativa con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$. No se hallaron correlaciones significativas para los casos de βA_{40} y βA_{42} .

A nivel general, mientras que en la muestra total y en las mujeres la TAS se relacionaba de forma positiva con tau, en los hombres no se alcanzó el nivel de significación en este sentido, pero la relación entre ambas también parecía ser de tipo positiva. Asimismo, la relación de la TAS con p-tau en el caso de los hombres, al igual que en la muestra total y en las mujeres, parecía ser positiva a pesar de que dicha relación no llegase a ser significativa. En lo que respecta a la relación de la glucosa basal con p-tau, esta únicamente llegó al nivel de significación en el caso de los hombres, pero tanto en la muestra total como en las mujeres la relación también parecía ser positiva. Respecto a la relación entre la glucosa basal y el péptido βA_{40} , esta únicamente era significativa en los hombres, pero en la muestra total y en las mujeres, la relación también parecía ser positiva aunque en estos casos la relación no alcanzase el nivel de significación. No se encontró correlación alguna entre las variables analizadas y el péptido βA_{42} en ninguno de los grupos (muestra total, hombres y mujeres). Por último, aunque la TAS y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ solo se correlacionaban significativamente en el caso de la muestra total y en el de las mujeres, en los hombres, la relación parecía ser del mismo tipo, es decir, negativa.

4.5.2. Análisis multivariantes: parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores

Para analizar la relación entre los parámetros bioquímicos y de TA y los biomarcadores de la EA en LCR, se llevaron a cabo regresiones lineales en los casos en los que las correlaciones presentaron una relación significativa.

Para ello, se plantearon dos Modelos de regresión lineal (I y II) tanto para la muestra total (A) como para los hombres (B) y para las mujeres (C).

En el Modelo I, se tuvieron en cuenta como variables de control la edad y el sexo para el caso de la muestra total, y la edad para hombres y para mujeres. En el Modelo II, además de las anteriores variables de control, también se incluyeron los años de educación y el alelo APOE- ϵ 4 tanto para la muestra total como para hombres y para mujeres.

En la Tabla 4.24 se muestran los análisis multivariantes realizados para los parámetros bioquímicos y de TA y el biomarcador tau.

Se encontró que la TAS no se encontraba relacionada con tau en la muestra total ni en las mujeres. De hecho, tanto en el Modelo I como en el Modelo II solo se encontró una relación positiva entre la edad y la proteína.

Tabla 4.24. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: tau. TAS: Tensión arterial sistólica. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
TAS	I	A	Edad	0,008	0,356	5,406	<0,001	0,122	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
	II	C	Edad	0,008	0,363	3,955	0,001	0,123	<0,001
		A	Edad	0,009	0,357	5,356	<0,001	0,123	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Edad	0,009	0,353	3,787	0,001	0,116	<0,001

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- ϵ 4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

En la Tabla 4.25 se muestran los análisis multivariantes realizados para los *parámetros bioquímicos* y de *TA* y el biomarcador *p-tau*.

Se observó que la TAS y p-tau en la muestra total y en las mujeres no se encontraban relacionadas entre sí, ya que tanto en el Modelo I como en el Modelo II solo se encontró una relación entre la edad y la proteína. Además, la asociación entre la edad y p-tau era positiva.

De forma similar, no se halló relación entre la glucosa basal y p-tau en los hombres cuando se llevó a cabo el Modelo I, ya que en este caso, solo se encontró una relación positiva entre la edad y la proteína. Sin embargo, la glucosa basal y p-tau si estaban relacionadas de forma positiva en el Modelo II observándose, además, que la edad y los años de educación se relacionaban positivamente con los niveles de proteína p-tau y que APOE- ϵ 4 se encontraba vinculado.

Tabla 4.25. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: p-tau. TAS: Tensión arterial sistólica. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
TAS	I	A	Edad	0,008	0,356	5,406	<0,001	0,122	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	Edad	0,008	0,363	3,955	0,001	0,123	<0,001
	II	A	Edad	0,007	0,341	5,086	<0,001	0,112	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	Edad	0,008	0,355	3,818	0,001	0,117	<0,001
Glucosa basal	I	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Edad	0,008	0,352	3,700	0,001	0,115	<0,001
		C	---	---	---	---	---	---	
	II	A	---	---	---	---	---	---	
		B	Glucosa basal	0,698	0,335	3,179	0,002	0,285	<0,001
			Edad	0,007	0,324	3,334	0,001		
	Educación	0,363	0,320	3,138	0,002				
	C	APOE- ϵ 4	0,105	0,309	3,307	0,001	---	---	
		C	---	---	---	---	---	---	

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- ϵ 4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

En la Tabla 4.26 se muestran los análisis multivariantes realizados para los *parámetros bioquímicos* y de *TA* y el biomarcador $\beta A40$.

Se observó que la glucosa basal y el péptido $\beta A40$ no se encontraban relacionados en los hombres cuando se llevó a cabo el Modelo I, ya que en este era la edad la única variable que se asociaba positivamente al mismo. Sin embargo, se observó una relación positiva entre la glucosa basal y $\beta A40$ en el Modelo II en la que, además, la edad y los años de educación parecían vincularse a los niveles del biomarcador de forma positiva y en la que APOE- $\epsilon 4$ parecía estar asociado.

Tabla 4.26. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: $\beta A40$. Cifras en negra: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Glucosa basal	I	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	Edad	55,824	0,265	2,516	0,014	0,059	0,014
		C	---	---	---	---	---	---	---
	II	A	---	---	---	---	---	---	<0,001
		B	Glucosa basal	6212,899	0,303	2,627	0,010	0,141	0,003
			Edad	48,823	0,232	2,175	0,033		
			Educación	2911,546	0,261	2,336	0,022		
			APOE- $\epsilon 4$	572,187	0,172	<i>1,674</i>	<i>0,098</i>		
	C	---	---	---	---	---	---	---	

Variables de control Modelo I: Edad.

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- $\epsilon 4$.

A: Muestra total, B: Hombres, C: Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta**: Coeficiente estandarizado; t: Estadístico t; p: Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado**: Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- $\epsilon 4$: Apolipoproteína E- $\epsilon 4$.

En la Tabla 4.27 se muestran los análisis multivariantes realizados para los *parámetros bioquímicos* y de *TA* y el *ratio $\beta A42/\beta A40$* .

Se comprobó que la TAS no estaba asociada al ratio $\beta A42/\beta A40$ en la muestra total ni en las mujeres, ya que en el Modelo I, la edad era la única variable que se relacionaba de forma negativa con el biomarcador y, en el Modelo II, además de una asociación negativa con la edad, se observó que APOE- $\epsilon 4$ también estaba relacionado.

Tabla 4.27. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: Ratio β_{A42}/β_{A40} . TAS: Tensión arterial sistólica. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

Variable independiente	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
TAS	I	A	Edad	-0,005	-0,331	-4,967	<0,001	0,105	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	Edad	-0,007	-0,429	-4,801	<0,001	0,176	<0,001
	II	A	Edad	-0,005	-0,310	-4,808	<0,001	0,186	<0,001
			APOE- ϵ 4	-0,075	-0,304	-4,720	<0,001		
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	Edad	-0,006	-0,383	-4,421	<0,001	0,254	<0,001
			APOE- ϵ 4	-0,082	-0,301	-3,474	0,001		

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- ϵ 4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

4.5.3. Discusión: parámetros bioquímicos y de tensión arterial y biomarcadores

A pesar de que los mecanismos no están claros, los factores aterogénicos como son la DM, la hipercolesterolemia y la HTA se consideran FRCV de la EA (Biessels et al., 2006; Kivipelto et al., 2006; Barnes & Yaffe, 2011; Power et al., 2013; Wiesmann et al., 2013, Santos et al., 2017). Por ello, lo esperable era que la mayor alteración del perfil lipídico y de la glucosa basal, así como el incremento de los valores de TA estarían relacionados con un perfil más desfavorable de los biomarcadores de la EA en LCR.

Tras el análisis de los resultados, únicamente se observó relación en el caso de la glucosa basal y los biomarcadores p-tau y β A40 en el grupo de los hombres. Concretamente, la mayor concentración de glucosa basal en los hombres parecía relacionarse con un aumento de los niveles de p-tau y β A40, y que los FR de edad y años de educación también lo hacían, observándose que APOE- ϵ 4 estaba vinculado y no encontrándose asociación cuando únicamente estaba presente el FR que supone la edad (Ver Tablas 4.25 y 4.26). Por otro lado, ni la alteración del perfil lipídico ni tampoco las mayores cifras de TA parecían tener relación con los biomarcadores de forma que estos mostrasen modificaciones en los hombres. Asimismo, no se observó que los ya indicados parámetros de salud y bioquímicos tuviesen relación significativa con los biomarcadores de la EA ni en el caso de la muestra total ni en el de las mujeres (Ver Tablas 4.23-4.27).

En lo que respecta a los resultados relativos a la relación entre la glucosa basal y los biomarcadores, existen estudios que respaldan la teoría de que el incremento crónico de la primera es capaz de alterar los biomarcadores de la EA. De hecho, como se ha mencionado en varias ocasiones, la DM es un FR de la EA, pero la EA también se ha llegado a considerar un FR de la DM, lo que sugiere que ambas patologías están relacionadas bidireccionalmente. Además, se ha expuesto que la resistencia a la insulina por parte del cerebro es un aspecto clave en el DC y la disfunción neuronal (Cai et al., 2015; De la Monte, 2017), y que tanto la EA como la DM comparten un origen amiloidogénico mediado por depósitos extracelulares de β A en el cerebro y por depósitos extracelulares de polipéptido amiloide de los islotes (IAPP) en el páncreas (Fawver et al., 2014; Wijesekara et al., 2017). Dado el papel de la insulina sobre la regulación de la glucosa, también se ha supuesto que la acción de la hormona puede tener relación con enfermedades neurodegenerativas. De hecho, se conoce que la

insulina está presente en el LCR y se ha considerado que una reducida señalización de la insulina en el sistema nervioso central induce que la acción de esta disminuya. Esto último podría suponer un hecho importante en la patogénesis de la EA, ya que se ha observado que en sujetos con la enfermedad, la expresión de la insulina se ve reducida a nivel de hipocampo e hipotálamo y que, además, los bajos niveles de insulina en LCR con respecto a la plasmática sugieren que la acción de la hormona a nivel cerebral se ve disminuida. Además, se ha observado que la insulina mejora el aclaramiento de β A en cultivos neuronales (Gasparini et al., 2001; Kleinridders et al., 2014).

Por otro lado, también se ha sugerido que la reducción del proceso de glucólisis aeróbica, la cual ocurre conforme se envejece, se asocia con un incremento cerebral de tau en sujetos que ya poseen depósitos de β A (Vlaskovits et al., 2018).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es evidente que una alteración metabólica como lo es la DM tiene un nexo importante con la EA, pero aún, las vías por las que se relacionan están por definir.

En nuestro estudio, como se ha mencionado previamente, tan solo se encontró que la glucosa basal elevada en hombres se relacionaba positivamente con los niveles de p-tau y β A₄₀ en LCR, y que los FR de edad y años de educación también lo hacían. Asimismo, se observó que APOE- ϵ 4 estaba vinculado a los niveles del péptido. Que la edad y APOE- ϵ 4 fuesen factores relacionados con los niveles de p-tau no resultó llamativo, pero sí que el nivel de educación se asociase perjudicialmente con los mismos y esto, como se ha indicado previamente, pudo deberse a que los hombres generalmente acceden con mayor facilidad a trabajos cualificados para su nivel de estudios, lo cual generalmente entraña la realización de una AF sedentaria que se ha demostrado que es mayor en el caso de los hombres que en el de las mujeres (Choi et al., 2010; Mielke et al., 2014; Tensil et al., 2017). Además, dicho sedentarismo en el trabajo se ha asociado con los FRCV y, de hecho, se ha encontrado que cuando una persona desarrolla demencia, el nivel de educación facilita la progresión de esta (Aravindalochanan et al., 2014; Contador et al., 2017a; Contador et al., 2017b; Gao et al., 2017).

No obstante, no sorprendió que el incremento de la glucosa basal en hombres se vinculase con el aumento de p-tau, ya que el IMC medio de estos era de 27,7, el 58,6% de los hombres se situó en la categoría de sobrepeso y el 20,2% en la de obeso de clase I según la clasificación de la OMS (World Health Organization, 2004) y,

además, contaron con un perímetro de la cintura medio de 98 cm y de un ICC medio de 0,94. Dada la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina, la DM Tipo 2 y la EA (De Nazareth, 2017), no era llamativo que se detectase una asociación perjudicial entre el incremento de la glucosa basal y los niveles de p-tau en hombres, y que los FR de edad y APOE- ϵ 4 también estuviesen vinculados con la proteína.

Por otro lado, que los niveles de β A40 en LCR de los hombres también se encontrasen positivamente relacionados con los mismos factores que p-tau era un hallazgo llamativo, puesto que lo esperado era lo contrario, es decir, que se relacionasen negativamente. Los resultados con respecto al biomarcador β A40 podrían apoyarse sobre la idea de que antes de comenzar a acumularse en el cerebro y descender en LCR, podría haber un periodo inicial en la etapa preclínica en el que β A40 pudiese acumularse en LCR para después depositarse en el cerebro. A pesar de que no se ha encontrado relación con β A42, se podría pensar que podría ocurrir del mismo modo con esta isoforma. De todos modos, cabe recordar que el papel de β A40 es controvertido, que esta es la isoforma más abundante, y que la β A42 es la que resulta más tóxica y la que más se relaciona con la EA (Kuperstein et al., 2010; Gu & Guo, 2013; Dorey et al., 2015; Dumurgier et al., 2015).

En lo relativo a la posibilidad de que los niveles de β A puedan verse aumentados en LCR durante la etapa preclínica, existen hallazgos que podrían apoyar dicha premisa. Por un lado, se encontró que aunque los niveles de β A se reducen conforme avanza la edad, en los sujetos con EA de inicio temprano existía un aumento del péptido en LCR (Nakamura et al., 1994). Por otro, que los niveles de β A42 no diferían entre el grupo control y el grupo con DCL, pero que los niveles del péptido descendieron una vez la EA fue evidente (Maruyama et al., 2001). Por último, y más recientemente, se ha sugerido que tanto las bajas como las altas concentraciones de β A42 en LCR pueden asociarse con un futuro DC (De Leon et al., 2018). Por tanto, queda respaldada la posibilidad de que en los hombres de nuestro trabajo, los niveles altos de glucosa basal pudiesen verse relacionados con la alteración de β A40 en forma de aumento de este y que esto, a su vez, pudiese suponer un riesgo de desarrollo futuro de demencia o EA aunque la isoforma 40 no sea la que más se relaciona con la enfermedad.

De todos modos, es preciso señalar que en este trabajo no se categorizó en función de si los sujetos padecían o no DM ni tampoco en base a si recibían tratamiento para la misma, lo cual también limitó la interpretación de los resultados y solamente

fue posible analizar si un aumento de la glucosa basal se relacionaba con una alteración perjudicial de los niveles de los biomarcadores p-tau y β A40.

En referencia a la ausencia de resultados sobre una asociación entre el perfil lipídico de los participantes con la alteración en los biomarcadores de la EA, es necesario indicar también en este caso, que el análisis no se realizó teniendo en cuenta categorías sobre los sujetos con rangos normales y anormales de los lípidos en sangre. Del mismo modo, tampoco se consideró si los sujetos estaban recibiendo o no un tratamiento hipolipemiante. Todo ello, por tanto, pudo influir sobre los resultados hallados, ya que no eran los esperados.

Aunque no es abundante la cantidad de estudios que no han mostrado relación entre el aumento de la concentración de lípidos y un mayor RD y EA, existen casos en los que no se ha observado tal asociación (Tan et al., 2003; Li et al., 2005).

En lo que respecta a la TA, aunque no son numerosas las investigaciones sobre la relación de esta con los biomarcadores de la EA y que la metodología entre los estudios varía, son varios los autores que han encontrado que la HTA se relaciona con alteraciones en los niveles de los mismos. En concreto, la elevación de la TA y la HTA se relacionan con un incremento de p-tau y con una disminución de β A42, lo que se traduce en un mayor depósito cerebral de β A (Shah et al., 2012; Nation et al., 2013; Rodrigue et al., 2013).

No obstante, cabe subrayar que el seguimiento de un tratamiento antihipertensivo puede reducir el riesgo de desarrollar demencia e incluso contribuir al retraso de los síntomas de la EA (Launer et al., 2000; Moonga et al., 2017). Esto último es un factor a considerar, ya que en el presente trabajo no se estudió la relación con los biomarcadores en sujetos hipertensos que recibían y que no recibían tratamiento antihipertensivo, hecho que pudo afectar a los resultados. Además, Moonga y colaboradores observaron que la HTA se asociaba con una peor cognición, peores síntomas conductuales y con un hipometabolismo de la glucosa a nivel de hipocampo, pero no encontraron evidencia de que tal condición estuviese relacionada con alteraciones de tau y β A. Por tanto, existen resultados opuestos en lo que respecta a la relación de la HTA y los biomarcadores de la EA. Esto puede deberse a que en algunos casos lo que se ha tenido en cuenta es la presión del pulso, en otros se ha considerado el FR APOE- ϵ 4 o a que entre los diferentes estudios los grupos de edad también difieren.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que son mayores los trabajos en los que se ha observado que existe relación entre la HTA y los biomarcadores de la EA, de forma que la primera influye sobre los segundos incrementando el riesgo de desarrollar la enfermedad. Asimismo, mientras que algunos estudios han focalizado la investigación en la relación de la HTA con los niveles de β A (Shah et al., 2012; Rodrigue et al., 2013), en otro estudio longitudinal se examinó la relación entre la presión de pulso y los diferentes perfiles de biomarcadores (Nation et al., 2015). Concretamente, Nation y colaboradores encontraron que la presión de pulso inicialmente se asociaba a un incremento de p-tau en LCR antes de dar comienzo la demencia sugiriendo, por tanto, que el incremento de p-tau provocaba la reducción de β A42. La razón por la que indicaron que la secuencia de eventos en el desarrollo de la EA era en dicho orden fue que consideraron un aumento de la presión de pulso como un signo de envejecimiento vascular que previamente facilitaba la neurodegeneración y posteriormente, la interacción de esta con la amiloidosis.

En relación a la idea de que el incremento de la presión del pulso se asocia de forma más estrecha con el incremento de p-tau que con alteraciones de β A, también se llegó a la misma observación en otro estudio (Nation et al., 2013).

En definitiva, las alteraciones hemodinámicas parecen estar asociadas con un riesgo aumentado de desarrollar demencia y EA, pero aún están por determinar los mecanismos por los que esto sucede o si confiere el mismo riesgo el hecho de ser hipertenso de larga data o ser diagnosticado de HTA en edades más avanzadas de la vida. A pesar de que en el presente trabajo no se encontró relación significativa alguna, en base a la literatura, queda claro que dos de los condicionantes favorecedores son los FR que suponen la edad y el ser portador de APOE- ϵ 4.

A nivel general, la falta de resultados significativos en lo referente a los parámetros bioquímicos y de TA y su relación con los biomarcadores de la EA pudo deberse a que además de no categorizar a los sujetos en base a si padecían alteraciones en los mismos y si seguían un tratamiento bien fuese hipoglucemiante, hipolipemiante o antihipertensivo, a que la muestra estuvo compuesta por personas sanas o a que la misma no era lo suficientemente representativa como para mostrar resultados en la etapa preclínica de la EA.

4.6. Riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

4.6.1. Correlaciones: riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores

Se analizó la asociación entre el RCV según los criterios Framingham y REGICOR, así como la relación entre el RD en base a la escala CAIDE y los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR de la muestra total, de los hombres y de las mujeres. En la Tabla 4.28 se muestran las correlaciones de Pearson entre dichas variables.

Tabla 4.28. Correlaciones entre el riesgo cardiovascular y riesgo de demencia y los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo de la muestra total, de los hombres y de las mujeres. Las unidades de cada uno de los parámetros se indican junto a cada variable. Se representan el coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y el nivel de significación (*p*). **RCV:** Riesgo cardiovascular; **REGICOR:** Registre Gironí del Cor; **CAIDE:** *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*. Cifras en negrita: $p < 0,05$.

	tau (pg/ml)		p-tau (pg/ml)		βA_{40} (pg/ml)		βA_{42} (pg/ml)		$\beta A_{42}/\beta A_{40}$		
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	
Muestra total											
<i>Framingham (% RCV a los 10 años)</i>	0,161	0,038	0,094	0,226	0,007	0,927	-0,101	0,195	-0,147	0,060	
<i>REGICOR (% RCV a los 10 años)</i>	0,197	0,009	0,182	0,016	0,085	0,266	-0,062	0,416	-0,184	0,016	
<i>CAIDE Modelo 1 (puntos)</i>	0,173	0,024	0,150	0,051	0,056	0,473	-0,115	0,136	-0,213	0,005	
<i>CAIDE Modelo 2 (puntos)</i>	0,196	0,011	0,180	0,020	0,060	0,439	-0,149	0,053	-0,274	0,001	
Hombres											
<i>Framingham (% RCV a los 10 años)</i>	0,226	0,038	0,139	0,205	0,017	0,880	-0,177	0,104	-0,267	0,013	
<i>REGICOR (% RCV a los 10 años)</i>	0,163	0,128	0,158	0,142	0,127	0,239	0,003	0,979	-0,132	0,220	
<i>CAIDE Modelo 1 (puntos)</i>	0,041	0,706	0,016	0,885	-0,029	0,789	-0,160	0,140	-0,182	0,094	
<i>CAIDE Modelo 2 (puntos)</i>	0,107	0,330	0,090	0,411	0,006	0,957	-0,182	0,095	-0,279	0,010	
Mujeres											
<i>Framingham (% RCV a los 10 años)</i>	0,239	0,032	0,243	0,029	0,175	0,118	-0,038	0,737	-0,244	0,028	
<i>REGICOR (% RCV a los 10 años)</i>	0,231	0,033	0,233	0,032	0,076	0,492	-0,115	0,295	-0,257	0,018	
<i>CAIDE Modelo 1 (puntos)</i>	0,281	0,010	0,283	0,009	0,184	0,096	-0,040	0,717	-0,243	0,027	
<i>CAIDE Modelo 2 (puntos)</i>	0,266	0,014	0,272	0,012	0,152	0,169	-0,094	0,398	-0,279	0,011	

En la muestra total se encontró que el índice Framingham, el índice REGICOR y los Modelos 1 y 2 de la escala CAIDE se relacionaban positivamente con tau. Además, se observó que el índice Framingham no se encontraba relacionado con p-tau, pero que por el contrario, el índice REGICOR y ambos Modelos de las escalas de RD lo estaban de forma positiva. Sin embargo, ninguna de las variables incluidas en el análisis se relacionaban con los péptidos βA_{40} y βA_{42} , pero por el contrario, todas ellas se asociaban negativamente con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

En lo que a los hombres respecta, la probabilidad de sufrir una ECV según el índice Framingham se relacionaba de forma positiva con los niveles de tau (Figura 4.4-B). Por otro lado, ninguna de las variables del RCV y del RD se relacionaban con p-tau, βA_{40} y βA_{42} . No obstante, el índice Framingham (Figura 4.5-B) y el Modelo 2 de la escala CAIDE se correlacionaban negativamente con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ (Figura 4.6-B).

Para el caso de las mujeres, por un lado, se encontró una asociación positiva entre del índice Framingham y tau (Figura 4.4-C) y, por otro, una asociación también positiva entre el índice REGICOR y los niveles de la proteína. Además, ambos Modelos de la escala CAIDE mostraban una relación positiva con tau. En cambio, no se halló asociación entre los índices y escalas analizados y los péptidos βA_{40} y βA_{42} . Asimismo, los índices de RCV Framingham (Figura 4.5-C) y REGICOR, y tanto el Modelo 1 de la escala CAIDE como el Modelo 2 (Figura 4.6-C) se asociaban negativamente con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

En general, aunque en los hombres el índice REGICOR y ambos Modelos de la escala CAIDE no se relacionaban con tau, esta asociación parecía ser positiva, tal y como ocurría en los casos de la muestra total y de las mujeres. De forma similar, ninguna de las variables del RCV y del RD se relacionaba con p-tau en los hombres, pero el análisis realizado sugiere que en ellos también la relación era positiva. Por otra parte, se observó que ninguna de las variables del RCV y del RD se asociaban con los péptidos βA_{40} y βA_{42} en ninguno de los grupos analizados (muestra total, hombres y mujeres). Por último, aunque la relación del índice REGICOR y del Modelo 1 de la escala CAIDE con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en los hombres no alcanzó el nivel de significación, al igual que ocurría en el caso de la muestra total y de las mujeres, dicha relación parecía ser negativa.

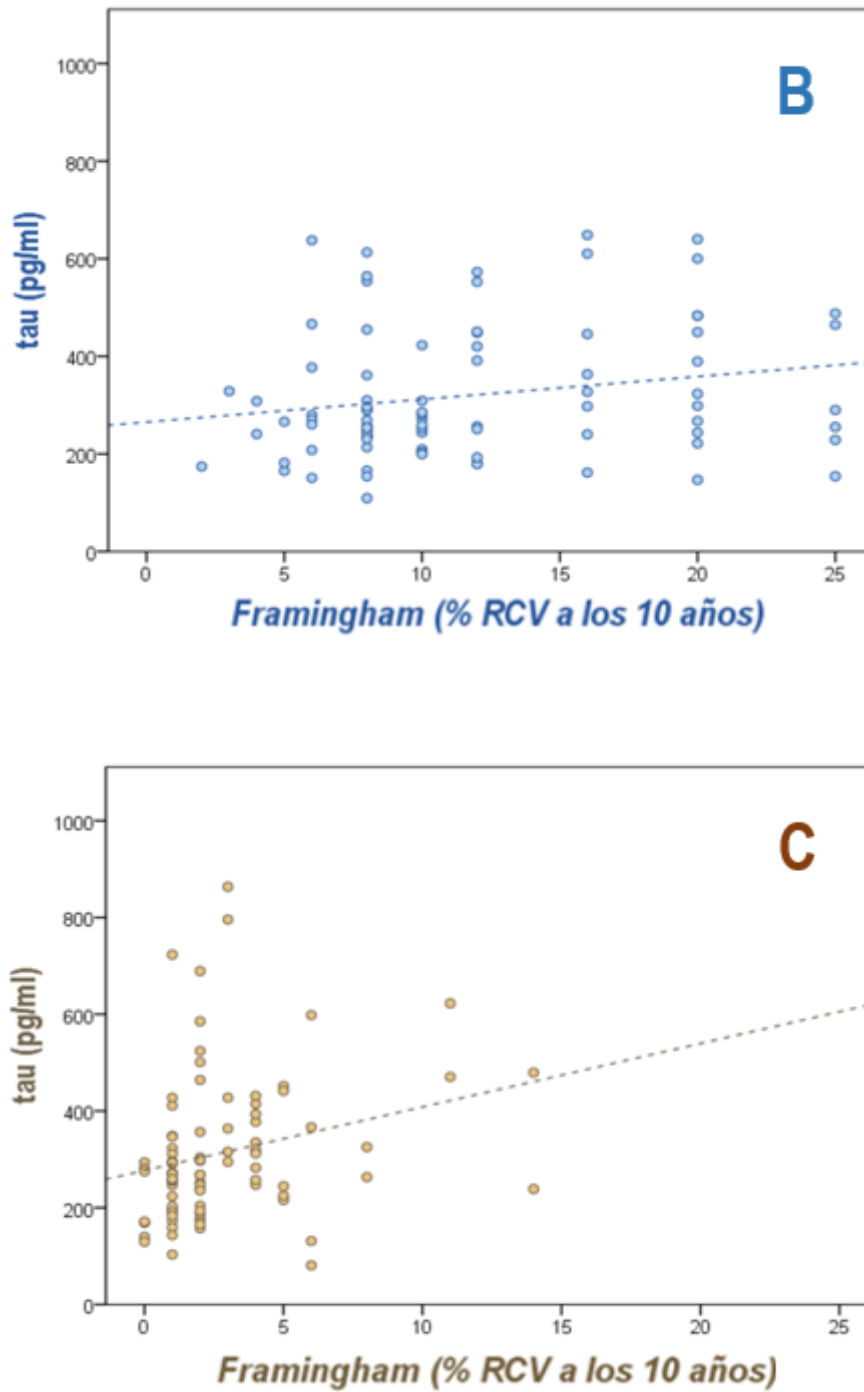


Figura 4.4. Gráficos de dispersión de las correlaciones entre el índice Framingham y los niveles de tau en líquido cefalorraquídeo de los hombres (B) y de las mujeres (C). RCV: Riesgo cardiovascular.

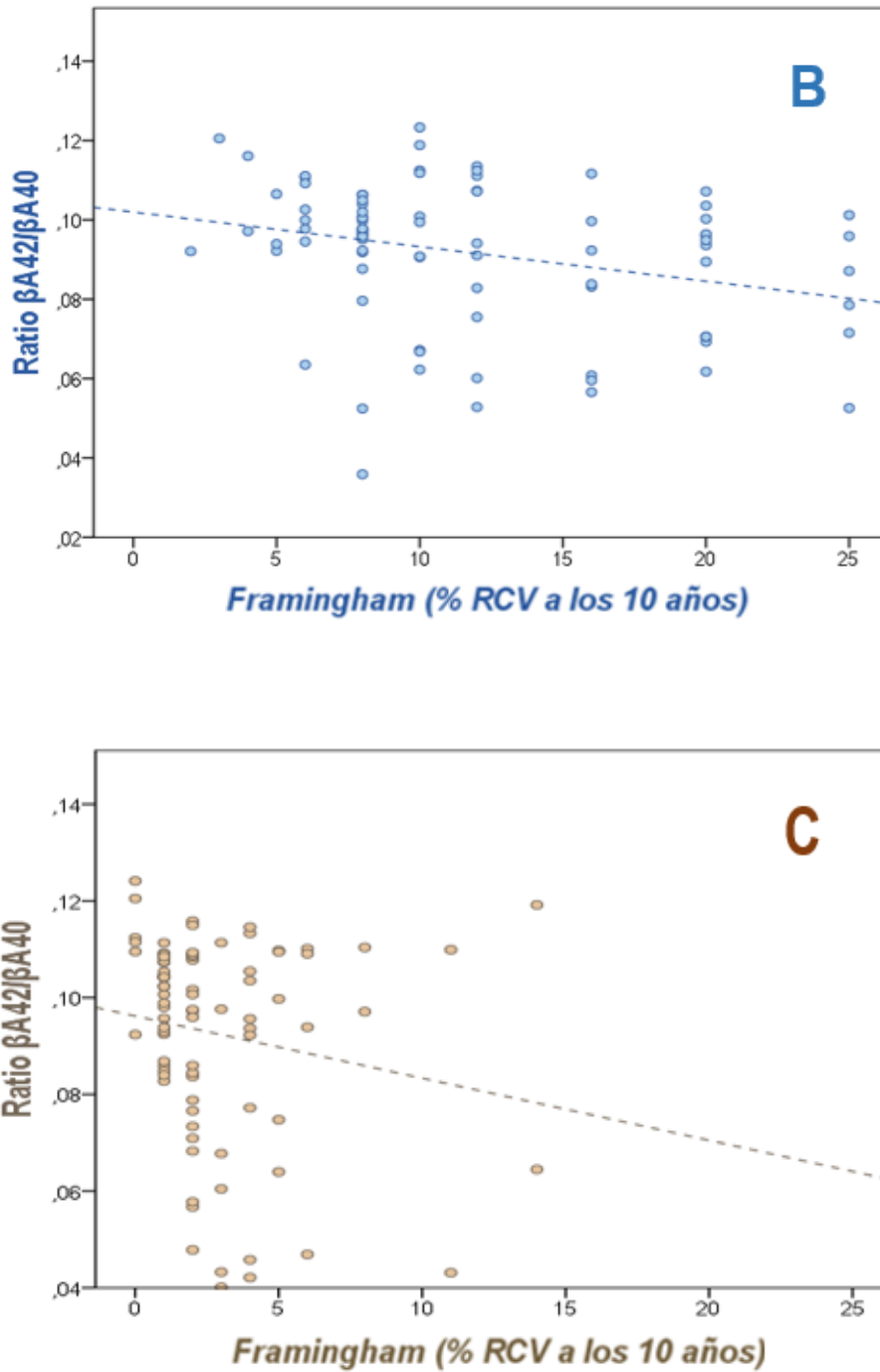


Figura 4.5. Gráficos de dispersión de las correlaciones entre el índice Framingham y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en líquido cefalorraquídeo de los hombres (B) y de las mujeres (C). RCV: Riesgo cardiovascular.

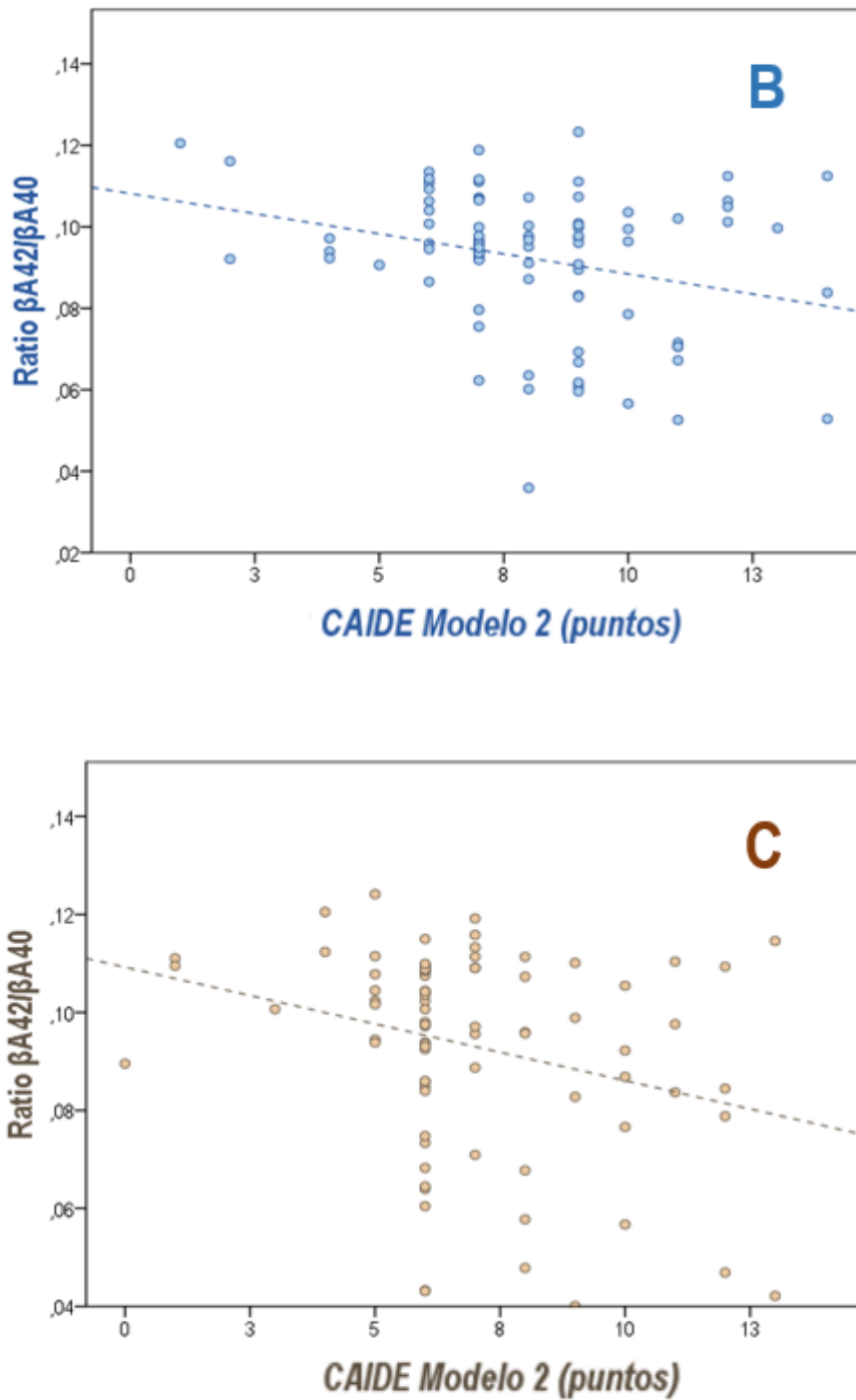


Figura 4.6. Gráficos de dispersión de las correlaciones entre el riesgo de demencia y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en líquido cefalorraquídeo de los hombres (B) y de las mujeres (C). CAIDE: *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia* (Modelo 2).

4.6.2. Análisis multivariantes: riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores

Para analizar la relación del RCV y del RD con los biomarcadores de la EA en LCR, se llevaron a cabo regresiones lineales en los casos en los que las correlaciones presentaron una relación significativa.

Para ello, se planteó un Modelo de regresión lineal (III) tanto para la muestra total (A) como para los hombres (B) y para las mujeres (C) en los casos del Índice Framingham, del Índice REGICOR y del Modelo 1 de la escala CAIDE.

En el Modelo III se tuvo en cuenta como variable de control el alelo APOE- ϵ 4 tanto para la muestra total como para hombres y para mujeres. La edad, el sexo y los años de educación no se utilizaron como variables de control, ya que todos ellos se contemplan, bien en los índices de RCV o bien, en las escalas de RD. Además, no se realizó un análisis ajustado por APOE- ϵ 4 con respecto al Modelo 2 de la escala CAIDE, dado que en la misma se considera si se es o no portador del alelo para cuantificar el RD.

En la Tabla 4.29 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con el RCV y el RD y el biomarcador tau.

El índice Framingham y tau se asociaban de forma positiva en la muestra total y en los hombres, observándose que APOE- ϵ 4 parecía estar vinculado. Asimismo, el índice Framingham estaba positivamente relacionado con los niveles de tau en LCR en las mujeres, no encontrándose relación significativa con APOE- ϵ 4.

Por otro lado, se halló que el índice REGICOR y la proteína tau se relacionaban de forma positiva con los niveles de la proteína en la muestra total y que, además, APOE- ϵ 4 también estaba vinculado a los niveles de la misma. Además, el índice REGICOR y los niveles de proteína tau estaban positivamente relacionados en las mujeres sin que APOE- ϵ 4 pareciese intervenir.

Por último, se encontró que el Modelo 1 de la escala CAIDE se relacionaba positivamente con tau en la muestra total y en las mujeres, no observándose asociación con APOE- ϵ 4.

Tabla 4.29. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: tau. REGICOR: Registre Gironí del Cor; **CAIDE:** *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variables independientes	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Framingham	III	A	Framingham	0,063	0,149	1,934	0,055	0,033	0,025
			APOE-ε4	0,059	0,140	1,817	0,071		
		B	Framingham	0,147	0,192	1,800	0,076	0,095	0,007
			APOE-ε4	0,099	0,248	2,332	0,022		
		C	Framingham	0,143	0,239	2,189	0,032	0,045	0,032
REGICOR	III	A	REGICOR	0,188	0,190	2,541	0,012	0,043	0,009
			APOE-ε4	0,053	0,125	1,671	0,097		
		B	---	---	---	---	---	---	---
			C	REGICOR	0,274	0,231	2,162	0,033	0,042
		A	CAIDE Modelo 1	0,199	0,178	2,342	0,020	0,026	0,020
			B	---	---	---	---	---	---
CAIDE Modelo 1	III	C	CAIDE Modelo 1	0,336	0,281	2,647	0,010	0,067	0,010

Variables de control Modelo III: APOE-ε4.

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE-ε4: Apolipoproteína E- ε4.

En la Tabla 4.30 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con el RCV y el RD y el biomarcador p-tau.

Se encontró que el índice Framingham y p-tau estaban positivamente relacionados en las mujeres.

Asimismo, por un lado, se observó que el índice REGICOR y los niveles de proteína p-tau estaban positivamente asociados en la muestra total y que APOE-ε4 se encontraba vinculado. Por otro, se halló una relación positiva entre el índice REGICOR y p-tau en las mujeres, en la que APOE-ε4 no parecía estar asociado.

Para terminar, se detectó que el Modelo 1 de la escala CAIDE y los niveles de p-tau estaban positivamente relacionados tanto en la muestra total como en las mujeres.

Tabla 4.30. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: p-tau. REGICOR: Registre Gironí del Cor; **CAIDE:** *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variables independientes	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Framingham	III	A	---	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	Framingham	0,121	0,243	2,225	0,029	0,047	0,029
REGICOR	III	A	REGICOR	0,145	0,175	2,335	0,021	0,038	0,014
			APOE- ϵ 4	0,045	0,127	<i>1,690</i>	<i>0,093</i>		
		B	---	---	---	---	---	---	---
CAIDE Modelo 1	III	C	REGICOR	0,232	0,233	2,185	0,032	0,043	0,032
		A	CAIDE Modelo 1	0,145	0,155	2,025	0,044	0,018	0,044
		B	---	---	---	---	---	---	---
		C	CAIDE Modelo 1	0,285	0,283	2,674	0,009	0,069	0,009

Variables de control Modelo III: APOE- ϵ 4.

A: Muestra total, B: Hombres, C: Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; Beta: Coeficiente estandarizado; t: Estadístico t; p: Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; R² ajustado: Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

En la Tabla 4.31 se muestran los análisis multivariantes realizados para las variables relacionadas con el RCV y el RD y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$.

El índice Framingham y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ no se encontraban relacionados en la muestra total, ya que el índice fue excluido y únicamente se mantuvo APOE- ϵ 4 como variable asociada al biomarcador. Sin embargo, el índice Framingham y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en los hombres y las mujeres mostraron una relación negativa y, de nuevo, APOE- ϵ 4 estaba relacionado con los niveles del biomarcador.

En lo que respecta al índice REGICOR, este se encontraba negativamente relacionado con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en la muestra total y en las mujeres encontrándose, además, que en ambos casos APOE- ϵ 4 parecía estar vinculado.

Para finalizar, el Modelo 1 de la escala CAIDE estaba negativamente asociado con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en la muestra total y en las mujeres. En este caso, nuevamente se encontró que APOE- ϵ 4 parecía estar relacionado.

Tabla 4.31. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: Ratio β_{A42}/β_{A40} . REGICOR: Registre Gironí del Cor; CAIDE: Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$.

Variables independientes	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	ANOVA
Framingham	III	A	APOE- ϵ 4	-0,078	-0,313	-4,220	<0,001	0,093	<0,001
		B	Framingham APOE- ϵ 4	-0,099	-0,231	-2,250	0,027	0,159	<0,001
		C	Framingham APOE- ϵ 4	-0,090	-0,244	-2,317	0,023	0,116	0,003
REGICOR	III	A	REGICOR APOE- ϵ 4	-0,099	-0,169	-2,346	0,020	0,117	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	REGICOR APOE- ϵ 4	-0,181	-0,245	-2,379	0,020	0,122	0,002
CAIDE Modelo 1	III	A	CAIDE Modelo 1 APOE- ϵ 4	-0,121	-0,188	-2,558	0,011	0,110	<0,001
		B	---	---	---	---	---	---	
		C	CAIDE Modelo 1 APOE- ϵ 4	-0,145	-0,205	-1,896	0,062	0,078	0,014

Variables de control Modelo III: APOE- ϵ 4.

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

APOE- ϵ 4: Apolipoproteína E- ϵ 4.

4.6.3. Discusión: riesgo cardiovascular y de demencia y biomarcadores

A la vista de la evidencia existente sobre que los FRCV juegan un papel importante en la etiología de la EA y que, por tanto, se consideran FR de la enfermedad (Whitmer et al., 2005; Kivipelto et al., 2006; Barnes & Yaffe, 2011; De Bruijn & Ikram, 2014), se esperaba que el análisis realizado sobre la muestra que tomó parte en nuestro estudio indicaría que una mayor probabilidad de sufrir una ECV en 10 años se relacionaría con un perfil alterado de los biomarcadores de la EA en LCR. Para el cálculo del RCV, se tuvieron en cuenta los índices Framingham y REGICOR y se estudió la relación entre el porcentaje derivado de los mismos con los biomarcadores de la EA.

Existen múltiples investigaciones sobre la relación entre el RCV y el RD o acerca del progreso del DC hacia la EA ante la presencia de FRCV (Gupta et al., 2015; Jefferson et al., 2015a; Jefferson et al., 2015b; Viticchi et al., 2015). Sin embargo, no son demasiados los estudios que se han centrado en el análisis de la relación entre los FRCV y los biomarcadores de la EA.

En nuestro trabajo se observó que el RCV se relacionaba con un aumento de los biomarcadores tau y p-tau y con una disminución del ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$, pero que esto difería en función del índice de RCV utilizado y del grupo analizado (Ver Tabla 28). Asimismo, se comprobó que en algunos casos, el alelo APOE- $\epsilon 4$ era un FR a considerar (Ver Tablas 4.29-4.31).

La asociación entre el RCV y los biomarcadores de la EA parece ser controvertida, ya que en un estudio sobre los FR cerebrovascular y los biomarcadores tau, p-tau y βA_{42} en LCR, los autores sugirieron la posibilidad de que los FR cerebrovascular y los biomarcadores de la EA se relacionasen con el estado cognitivo mediante vías independientes, de forma que el efecto de uno fuese más fuerte en ausencia del otro a pesar de que estuviesen interrelacionados (Hohman et al., 2015).

Por otro lado, en otro trabajo se concluyó que el RCV podía aumentar la probabilidad de desarrollar la EA potenciando el efecto negativo de los depósitos de βA existentes localizados en regiones cerebrales diferentes y susceptibles a la enfermedad, de forma que sus hallazgos parecían corresponderse con la teoría que sostiene que el primer evento en ocurrir en la EA es el depósito de βA (Villeneuve et al., 2014).

Por último, en otro estudio se encontró que los FRCV estaban fuertemente asociados a los depósitos de β A en la mediana edad, de modo que se sugirió que la enfermedad vascular estaba estrechamente relacionada con el desarrollo de la EA (Gottesman et al., 2017).

Según todo lo indicado, queda de manifiesto que existe un vínculo entre los FRCV y los biomarcadores de manera que parecen provocar un efecto sinérgico en el desarrollo de la EA, pero no se ha establecido si son los FRCV los que facilitan la alteración de los biomarcadores, si una vez iniciada esta los FRCV contribuyen a potenciarla o si son ambos sucesos los que pueden darse. Cabe añadir que la mayor parte de los estudios revisados no se han centrado en el análisis de los biomarcadores en LCR, sino en técnicas de neuroimagen.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, no sorprendió que en nuestra investigación el incremento del RCV se relacionase con alteraciones en el perfil de tau, p-tau y el ratio β A₄₂/ β A₄₀, observándose que el índice REGICOR en los hombres no mostraba una relación significativa con ninguno de los biomarcadores mencionados, hecho que pudo deberse a que dicho índice está basado mayormente en las cifras de colesterol (Martínez et al., 2014) y, en nuestro caso, las mujeres mostraron mayor alteración del perfil lipídico que los hombres. Por tanto, que el incremento del RCV según el índice REGICOR también se asociase a un aumento de los niveles de tau y p-tau en mujeres podría indicar que el metabolismo lipídico se encuentra implicado en la neuropatología de la EA.

Con respecto al hallazgo de que tanto en los hombres como en las mujeres la relación del índice Framingham con la reducción del ratio β A₄₂/ β A₄₀ fuese significativa y que APOE- ϵ 4 estuviese presente en la misma, sugiere que APOE- ϵ 4 juega un papel importante en el incremento del RCV y en el de amiloidosis. Además, que dicha relación fuese más estrecha en los hombres que en las mujeres podría resultar lógico si se tiene en cuenta que el desarrollo de ECV se da más tarde en mujeres que en hombres a pesar de que sea la primera causa de muerte en mujeres mayores de 65 años (Maas & Appelman, 2010). Asimismo, cabe considerar que la muestra estaba compuesta por más portadores que portadoras del alelo, hecho que también pudo interferir en los resultados observados.

Por otro lado, es necesario subrayar de nuevo la baja cantidad de investigaciones que se hayan centrado en estudiar la relación entre los FRCV y los biomarcadores de la EA y es aún más notable cuando se trata del índice REGICOR,

ya que no hay estudios que hayan utilizado el mismo para analizar su relación con los biomarcadores de la EA y apenas existe literatura sobre la relación entre el índice REGICOR y el RD. En este sentido, en un estudio español se analizó la relación entre los FRCV categorizando a los sujetos en base a su porcentaje de RCV calculado mediante el índice REGICOR y el rendimiento cognitivo (Miralbell et al., 2010). En dicho estudio, se encontró que en personas de mediana edad sin historia de ECV, los FRCV estaban relacionados negativamente con el rendimiento cognitivo y que esto era más evidente en personas con un RCV moderado-alto (REGICOR >10%).

En vista a los resultados, si en el apartado anterior no se había encontrado relación entre los FRCV cuando estos fueron analizados de forma individual con los biomarcadores de la EA, si se pudo comprobar que cuando actuaban conjuntamente, estos se asociaban a un perfil más alterado de los biomarcadores de forma que esto podría vincularse con un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Por tanto, cabe esperar que incidiendo sobre los FRCV, es decir, actuando sobre la prevención de los mismos, sería posible evitar la demencia y la EA o retrasar el inicio de estas.

Además, todo ello cobra especial relevancia dado el incremento de la prevalencia de los FRCV según se envejece. En definitiva, es necesario reforzar la promoción de la salud en este sentido de manera que, en la población, los parámetros indicativos de un mayor RCV se encuentren dentro de los rangos recomendados.

Con respecto al RD de los participantes, era esperable que el resultado derivado de las escalas para calcular el mismo se relacionase con un peor perfil de los biomarcadores de la EA. En este sentido, se encontró que en la muestra total y en las mujeres, un incremento del RD calculado mediante el Modelo 1 de la escala CAIDE se relacionaba con un aumento de tau y p-tau, y que APOE- ϵ 4 era un FR de peso en la relación negativa entre dicho Modelo de la escala y el ratio β A42/ β A40. Esto último de nuevo sugiere que APOE- ϵ 4 se vincula más con la amiloidosis que con la neurodegeneración mediada por el aumento de p-tau.

Asimismo, el Modelo 2 de la escala CAIDE también se correlacionaba de forma negativa con el ratio β A42/ β A40 en el caso de los hombres (Ver Tabla 4.28), reforzando la idea de que APOE- ϵ 4 es relevante a la hora de calcular el RD y en el proceso de amiloidogénesis (Kantarci et al., 2012; Liu et al., 2013; Enache et al., 2016). Cabe recordar de nuevo que eran más los hombres portadores que las mujeres portadoras del alelo.

Estos hallazgos parecían compartir puntos comunes con respecto a otros estudios centrados en el análisis de la relación entre la escala CAIDE y los biomarcadores de la EA. No obstante, es necesario añadir que no es abundante la cantidad de investigaciones realizadas al respecto. En un estudio llevado a cabo en Suecia, se concluyó que puntuaciones altas en la versión de la escala CAIDE que no contempla el FR APOE- ϵ 4 (Modelo 1) se correspondían con mayores niveles de tau y menores de β A (Enache et al., 2016). Si se comparan estos resultados con los obtenidos en el presente trabajo son coincidentes en lo que se refiere a la alteración de tau, ya que nosotros también observamos que la concentración de este biomarcador aumentaba si el RD según dicho Modelo también lo hacía. Sin embargo, en lo referente a la alteración en los niveles de β A, a diferencia del estudio de Enache y colaboradores, en nuestro caso, APOE- ϵ 4 parecía ser un factor clave.

En otro trabajo realizado en 377 pacientes con una media de edad de 63,04 años, se analizó la relación entre las dos versiones de la escala CAIDE (n en el Modelo 2: 151 sujetos) y los biomarcadores de la EA en LCR (Solomon et al., 2014). Se encontró que, en la primera versión de la escala, las puntuaciones superiores a 8 puntos se relacionaban con un incremento de tau y una disminución de β A, y que las puntuaciones superiores a 9 puntos en la segunda versión se relacionaban con menores niveles de β A, no hallando relación en lo concerniente a tau. Dado que en nuestro caso no se categorizó a los sujetos en base a rangos de RD basados en las puntuaciones obtenidas en las escalas, no fue posible hacer una comparativa completa, pero teniendo en cuenta el promedio de las puntuaciones en cada versión de la escala CAIDE (CAIDE Modelo 1=6,1 puntos en la muestra total, 6,6 en hombres y 5,6 en mujeres; CAIDE Modelo 2=7,5 puntos en la muestra total, 8,1 en hombres y 6,8 en mujeres), ninguno de los grupos analizados alcanzó la puntuación de corte obtenida por Solomon y colaboradores y, a pesar de ello, como se ha detallado anteriormente, si se encontraron asociaciones significativas entre una mayor probabilidad de desarrollar demencia y la alteración del perfil de los biomarcadores.

A la vista de los resultados, queda de manifiesto que existe un nexo entre el RD calculado mediante los Modelos CAIDE y los biomarcadores de la EA. Además, se encontró que APOE- ϵ 4 era un FR vinculado a la alteración de β A, mientras que en los casos de tau y p-tau no parecía serlo. No obstante, se desconoce el papel del alelo en la neuropatología de la EA, por lo que son necesarias más investigaciones al respecto, pero los hallazgos expuestos apoyan la teoría que sostiene que el Modelo 2

de la escala CAIDE es mejor predictor del RD que el Modelo 1 y que, por extensión, el mayor riesgo de desarrollar EA parece estar mediado por menores niveles de β A en LCR, los cuales también se vinculan con APOE- ϵ 4 (Anoop et al., 2010; Kantarci et al., 2012; Seppälä et al., 2012; Liu et al., 2013; Enache et al., 2016). En resumen, mientras que el análisis de los FRCV a nivel individual no evidenció una relación significativa con una alteración de los biomarcadores estudiados, si se observó que el cúmulo de los primeros se asociaba con cambios en la concentración de los segundos de forma que los niveles de los mismos en LCR se correspondían con un mayor RD. Por tanto, los FRCV y el RD parecían estar vinculados y, aparentemente, un aspecto común de ambos era el alelo APOE- ϵ 4, destacándose su posible implicación en la alteración de los marcadores de amiloide. Esto sugiere que la homeostasis lipídica puede ser una diana de interés tanto de la investigación como de la prevención del DC característico de la EA, ya que, tal y como se sospecha, la aterosclerosis y la EA pueden compartir el FR APOE- ϵ 4 (Lathe et al., 2014).

Asimismo, el conocimiento en este sentido, a pesar de que no se hayan descrito con exactitud la neuropatología de la EA y los mecanismos por los que los FRCV pueden desarrollarla, apoya la necesidad de impulsar estrategias dirigidas a concienciar a la población sobre la importancia de evitar y reducir los FRCV.

Con respecto a lo anterior, sería de interés que a nivel individual se conociese la probabilidad de desarrollar demencia, hecho que actualmente es posible hacer de forma sencilla y práctica, a excepción del Modelo 2 de la escala CAIDE, mediante una aplicación móvil que permite a los usuarios realizar el cálculo del RD personal según el Modelo 1 de la misma (Sindi et al., 2015a). Esto último podría suponer un primer paso en la concienciación de la población sobre su RD individualizado, con el potencial de promover una aproximación a estilos de vida más saludables en los que los sujetos adoptasen un papel más activo en su autocuidado motivando a estos a incidir sobre los FR modificables que, se presume, contribuyen al origen o progresión de la patología. No obstante, a pesar de que las nuevas tecnologías puedan ser una vía de concienciación de la población, también sería conveniente dar a conocer la existencia de esta posibilidad impulsando la promoción en este sentido.

4.7. Indicadores del estado físico y de salud y los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

Dado que a nivel individual algunos de los indicadores del estado físico y de salud mostraron relación, bien con un peor, o bien con un mejor perfil de los biomarcadores de la EA, se procedió a realizar análisis multivariantes con todas aquellas variables del estado físico y de salud que alcanzaron el nivel de significación establecido en las correlaciones realizadas (Ver Tablas 4.10, 4.15, 4.20 y 4.23). El objetivo de dicho análisis era conocer si el conjunto de indicadores del estado físico y de salud significativos también podían asociarse con modificaciones en los niveles de los biomarcadores estudiados.

4.7.1. Análisis multivariantes conjuntos: estado físico y de salud y biomarcadores

Se plantearon dos Modelos de regresión lineal (I y II) tanto para la muestra total (A) como para los hombres (B) y para las mujeres (C).

En el Modelo I, se tuvieron en cuenta como variables de control la edad y el sexo para el caso de la muestra total, y la edad para hombres y para mujeres. En el Modelo II, además de las anteriores variables de control, también se incluyeron los años de educación y el alelo APOE- ϵ 4 tanto para la muestra total como para hombres y para mujeres.

En la Tabla 4.32 se muestran los análisis multivariantes conjuntos realizados para los indicadores del estado físico y de salud y el biomarcador tau.

Por un lado, se encontró que el ICC y la CCR se relacionaban negativamente con tau y que la TAS y la edad se relacionaban positivamente con la proteína en la muestra total tanto en el Modelo I como en el Modelo II,

Por otro, se observó que una mayor CCR se relacionaba negativamente con los niveles de tau y que una mayor edad se relacionaba de forma positiva con la misma en las mujeres y en ambos Modelos realizados.

Tabla 4.32. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: tau. Cifras en negra: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$. El conjunto de variables independientes se muestra al pie de Tabla.

Variables independientes	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado
α	I	A	ICC	-0,686	-0,177	-2,089	0,038	0,160
			Marcha 6 minutos	-0,637	-0,228	-2,873	0,005	
			TAS	0,464	0,125	1,776	0,077	
			Edad	0,009	0,332	4,342	<0,001	
		B	---	---	---	---	---	
	C	---	---	---	---	---		
	II	A	ICC	-0,671	-0,176	-2,030	0,044	0,152
			Marcha 6 minutos	-0,684	-0,248	-3,054	0,003	
			TAS	0,467	0,128	1,779	0,077	
			Edad	0,008	0,305	3,912	<0,001	
B		---	---	---	---	---		
C	---	---	---	---	---			
β	I	A	---	---	---	---	---	0,135
			---	---	---	---		
			---	---	---	---		
			---	---	---	---		
		C	Marcha 6 minutos	-0,581	-0,173	-1,700	0,092	
	Edad	0,008	0,283	2,791	0,006			
	B	---	---	---	---	---		
	II	C	Marcha 6 minutos	-0,582	-0,171	-1,663	0,099	0,220
			Edad	0,007	0,279	2,711	0,008	
		A	---	---	---	---		

ANOVA <0,001 (en todos los Modelos)

α : ICC, marcha 6 minutos, flexibilidad EEII y TAS.

β : Marcha 6 minutos y TAS.

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- $\epsilon 4$ (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

ICC: Índice cintura-cadera; **Marcha 6 minutos:** Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **EEII:** Extremidades inferiores; **TAS:** Tensión arterial sistólica; **APOE- $\epsilon 4$:** Apolipoproteína E- $\epsilon 4$.

En la Tabla 4.33 se muestran los análisis multivariantes conjuntos realizados para los indicadores del estado físico y de salud y el biomarcador p-tau.

Se observó que la CCR se relacionaba de forma negativa y que la edad lo hacía de forma positiva con p-tau en la muestra total para el caso del Modelo I. Sin embargo, en el Modelo II, se encontró que el ICC, la altura y la CCR se relacionaban de forma negativa con el biomarcador, mientras que la TAS y la edad se relacionaban de forma negativa con el mismo. Además, en el Modelo II, APOE- ϵ 4 también parecía estar relacionado con los niveles de la proteína.

Se comprobó que la CCR se asociaba de forma negativa a p-tau y que, por el contrario, la edad lo hacía de forma positiva quedando, por tanto, excluidas la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total, el metabolismo y la glucosa basales en los hombres en el caso del Modelo I. Por otro lado, se detectó que la CCR y la edad permanecían relacionadas negativa y positivamente con la proteína y que, además, la glucosa basal y los años de educación se asociaban positivamente a la misma en el Modelo II, observándose también que APOE- ϵ 4 parecía intervenir en la relación.

Por último, se halló que la CCR se relacionaba de forma negativa con p-tau y que, por el contrario, la edad lo hacía de forma positiva, de modo que la TAS era la variable excluida en las mujeres en ambos Modelos realizados.

Tabla 4.33. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: p-tau. Cifras en negra: p <0,05. Cifras en cursiva: p <0,1. El conjunto de variables independientes se muestra al pie de Tabla.

Variables independientes	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	
Y	I	A	Marcha 6 minutos	-0,356	-0,150	-2,146	0,033	0,142	
			Edad	0,007	0,310	4,417	<0,001		
		B	---	---	---	---	---		
	C	---	---	---	---	---			
	II	A	ICC	-0,668	-0,205	-2,208	0,028	0,159	
			Altura	-0,003	-0,139	<i>-1,750</i>	<i>0,082</i>		
			Marcha 6 minutos	-0,505	-0,215	-2,629	0,009		
			TAS	0,442	0,142	<i>1,866</i>	<i>0,064</i>		
			Edad	0,007	0,305	3,927	<0,001		
			APOE-ε4	0,041	0,116	<i>1,740</i>	<i>0,083</i>		
			B	---	---	---	---		---
		C	---	---	---	---	---		
δ		I	A	---	---	---	---	---	
				B	Marcha 6 minutos	-0,404	-0,186	<i>-1,713</i>	<i>0,091</i>
	Edad		0,006	0,291	2,677	0,009			
	C	---	---	---	---	---			
	II	A	---	---	---	---	---		
			B	Marcha 6 minutos	-0,482	-0,226	-2,233	0,029	0,319
			Glucosa basal	0,622	0,298	2,843	0,006		
			Edad	0,006	0,270	2,680	0,009		
		Educación	0,421	0,371	3,625	0,001			
		APOE-ε4	0,099	0,293	3,162	0,002			
		C	---	---	---	---	---		
	ε	I	A	---	---	---	---	---	
B				---	---	---	---	---	
C			Marcha 6 minutos	-0,538	-0,189	<i>-1,864</i>	<i>0,065</i>	0,145	
Edad		0,006	0,283	2,799	0,006				
II		A	---	---	---	---	---		
			B	---	---	---	---	---	
		C	Marcha 6 minutos	-0,53	-0,186	<i>-1,819</i>	<i>0,072</i>	0,138	
	Edad		0,006	0,278	2,709	0,008			

ANOVA <0,001 (en todos los Modelos)

Y: ICC, altura, marcha 6 minutos, flexibilidad EEII y TAS.

δ: Masa muscular, masa libre de grasa, agua corporal total, metabolismo basal, marcha 6 minutos y glucosa basal.

ε: Marcha 6 minutos y TAS.

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE-ε4 de demencia (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

ICC: Índice cintura-cadera; **Marcha 6 minutos:** Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **EEII:** Extremidades inferiores; **TAS:** Tensión arterial sistólica; **APOE-ε4:** Apolipoproteína E- ε4.

En la Tabla 4.34 se muestran los análisis multivariantes conjuntos realizados para los indicadores del estado físico y de salud y el biomarcador $\beta A40$.

El metabolismo basal se relacionaba de forma negativa con el péptido y la edad se relacionaba de forma positiva con el mismo en la muestra total y en ambos Modelos llevados a cabo.

Además, tanto la AF vigorosa como la edad se encontraban relacionadas de forma positiva con el péptido en los hombres para el caso del Modelo I. En el Modelo II, además de estas asociaciones, se encontró que la glucosa basal y los años de educación se relacionaban también de forma positiva con el biomarcador.

Tabla 4.34. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: $\beta A40$. Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$. El conjunto de variables independientes se muestra al pie de Tabla.

Variables independientes	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado	
ζ	I	A	Metabolismo basal	-0,798	-0,128	-1,843	0,067	0,046	
			Edad	35,796	0,177	2,536	0,012		
		B	---	---	---	---	---		
	C	---	---	---	---	---			
	ANOVA 0,006								
	II	A	Metabolismo basal	-0,781	-0,125	-1,762	0,080	0,038	
			Edad	35,071	0,171	2,421	0,016		
		B	---	---	---	---	---		
	C	---	---	---	---	---			
	ANOVA 0,009								
η	I	A	---	---	---	---	---	---	
		B	AF vigorosa	878,574	0,290	2,612	0,011	0,129	
			Edad	60,996	0,280	2,526	0,014		
	C	---	---	---	---	---			
	ANOVA 0,003								
	II	B	AF vigorosa	909,121	0,299	2,780	0,007	0,206	
			Glucosa basal	5582,799	0,276	2,279	0,026		
			Edad	53,765	0,247	2,210	0,031		
	Educación		3230,997	0,293	2,496	0,015			
	C	---	---	---	---	---			
ANOVA 0,001									

ζ : Masa muscular, masa libre de grasa, agua corporal total, metabolismo basal y marcha 6 minutos.

η : AF vigorosa y glucosa basal.

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- $\epsilon 4$ (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

Marcha 6 minutos: Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **AF:** Actividad física; **APOE- $\epsilon 4$:** Apolipoproteína E- $\epsilon 4$.

En la Tabla 4.35 se muestran análisis multivariantes conjuntos realizados para los indicadores del estado físico y de salud y el ratio β_{A42}/β_{A40} .

Se encontró que la flexibilidad de las EEII y la TAS no estaban relacionadas con el ratio β_{A42}/β_{A40} en la muestra total, ya que en los dos Modelos ambas variables fueron excluidas permaneciendo únicamente la edad como variable asociada negativamente al mismo en el Modelo I, y la edad y APOE- ϵ 4 en el Modelo II.

Asimismo, se observó que la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total, el metabolismo basal, la CCR y la TAS no se relacionaban con el ratio β_{A42}/β_{A40} en las mujeres en ninguno de los Modelos realizados, puesto que en el Modelo I era la edad la única variable que permanecía negativamente relacionada con el biomarcador y, en el Modelo II, además de una asociación negativa con la edad, se observó que APOE- ϵ 4 parecía estar vinculado.

Tabla 4.35. Modelos de regresión lineal para la variable dependiente: Ratio β_{A42}/β_{A40} . Cifras en negrita: $p < 0,05$. Cifras en cursiva: $p < 0,1$. El conjunto de variables independientes se muestra al pie de Tabla.

Variables independientes	Modelo	Grupo	Variables significativas	B	Beta	t	p	R ² ajustado
θ	I	A	Edad	-0,005	-0,337	-5,033	<0,001	0,109
		B	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---
	II	A	Edad APOE- ϵ 4	-0,006 -0,076	-0,318 -0,311	-4,923 -4,810	<0,001 <0,001	0,194
		B	---	---	---	---	---	---
		C	---	---	---	---	---	---
I	I	A	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---
			Edad	-0,006	-0,341	-3,678	<0,001	0,216
	II	A	---	---	---	---	---	---
		B	---	---	---	---	---	---
			Edad APOE- ϵ 4	-0,005 -0,087	-0,290 -0,322	-3,204 -3,765	0,002 <0,001	0,295
ANOVA <0,001 (en todos los Modelos)								

θ: Flexibilidad EEII y TAS.

I: Masa muscular, masa libre de grasa, agua corporal total, metabolismo basal, marcha 6 minutos y TAS.

Variables de control Modelo I: Edad (en el grupo A se añade el sexo).

Variables de control Modelo II: Edad, años de educación y APOE- ϵ 4 (en el grupo A se añade el sexo).

A: Muestra total, **B:** Hombres, **C:** Mujeres.

B: Coeficiente no estandarizado; **Beta:** Coeficiente estandarizado; **t:** Estadístico t; **p:** Nivel de significación del Modelo de regresión lineal; **R² ajustado:** Coeficiente de regresión ajustado.

EEII: Extremidades inferiores; **TAS:** Tensión arterial sistólica; **Marcha 6 minutos:** Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria **APOE- ϵ 4:** Apolipoproteína E- ϵ 4.

4.7.2. Discusión: estado físico y de salud y biomarcadores

Como se ha indicado anteriormente, en algunos casos, los análisis realizados no mostraron relación entre las variables individuales correspondientes a cada apartado con los biomarcadores de la EA en LCR. Sin embargo, cuando todas las variables que mostraron una correlación significativa se introdujeron en Modelos de regresión conjuntos, se encontró que algunas de las variables que de forma individual no mostraban relación con los diferentes biomarcadores, al estudiarlas en conjunto, sí lo hacían.

En lo que respecta al biomarcador tau en la muestra total, no se encontró relación con el ICC ni tampoco con la TAS (Ver Tablas 4.11 y 4.24). Sin embargo, cuando las últimas se introdujeron en Modelos junto a las variables independientes de CCR y flexibilidad de las EEII, tanto el ICC como la TAS pasaron a relacionarse con tau, de forma que los niveles decrecientes de esta última se asociaban con el incremento del ICC y que, por el contrario, la TAS, se relacionaba positivamente con la proteína. Asimismo, cabe destacar que la prueba de la marcha durante 6 minutos, la cual es reflejo de la CCR, continuaba relacionada de forma negativa con los niveles de proteína tau en LCR y que la edad parecía relacionarse con el aumento de esta (Ver Tablas 4.16 y 4.32).

Mientras que en su mayoría se defiende que las medidas antropométricas indicativas de obesidad se relacionan con un mayor RD (Whitmer et al., 2005; Anstey et al., 2011; Chang et al., 2012), también hay estudios en los que no se ha encontrado asociación entre la obesidad y un mayor RD (Bagger et al., 2004; Atti et al., 2008) e incluso, se ha considerado que un mayor perímetro de la cintura se vincula con una mejor salud cognitiva sugiriéndose, además, que la asociación entre ambos puede cambiar con la edad (Luchsinger et al., 2013; Baumgart et al., 2015). Como resulta evidente, la relación entre la obesidad y la EA es controvertida y, de hecho, en nuestro caso observamos que un mayor ICC se relacionaba negativamente con los niveles de tau en LCR. Entre las razones por las que una mayor adiposidad podría resultar neuroprotectora se ha supuesto que el mayor nivel de estrógenos y de leptina en tales condiciones puedan suponer factores favorables (Yaffe et al., 2007; Signore et al., 2008). Esto último puede resultar más lógico si se tiene en cuenta que se ha encontrado que la concentración de biomarcadores era más indicativa de un riesgo mayor de desarrollar la EA en aquellos sujetos con un IMC más bajo (Vidoni et al., 2011; Ewers et al., 2012) y que antes de dar inicio la demencia es posible encontrar

pérdidas de peso que pueden preceder al diagnóstico hasta décadas antes del mismo (Buchman et al., 2005; Knopman et al., 2007). De todos modos, cabe añadir que los participantes de la muestra tenían sobrepeso y no obesidad y que, además, sería preciso considerar que no sea la obesidad propiamente la que se relaciona con la demencia y la EA, sino que sean los procesos que se desarrollan a consecuencia de la misma los que tengan una relación más directa con la patología, como por ejemplo, podría ser la DM Tipo 2 (World Health Organization, 2008; Barnes & Yaffe, 2011; De Nazareth, 2017). Por otro lado, resultaba llamativo que el ICC no mostrase relación alguna con tau cuando su relación fue estudiada de forma individual, pero que al realizar el análisis conjunto, si se encontrase un nexo entre ambos. Esto podía deberse a la asociación entre las variables independientes que se introdujeron en los Modelos, ya que con la TAS ocurría de forma similar, puesto que en los análisis individuales no parecía haber relación entre dichas variables, pero en el conjunto, el incremento de la TAS se relacionaba con un aumento de la concentración de tau. Por tanto, esto último si se corresponde con la idea de que la HTA suponga un FR frente a la EA (Barnes & Yaffe, 2011; Power et al., 2013; Wiesmann et al., 2013).

Por último, que en la muestra total la CCR se relacionase con una reducción de los niveles de tau y que la edad lo hiciese con un incremento era un resultado que ya se había detectado anteriormente, pero pudo comprobarse que la CCR se vinculaba con una reducción de tau mayor que la del ICC y que la edad lo hacía con una mayor concentración de tau que la TAS. En general, podría suponerse que a mayor edad, puede haber un incremento de la TA (Aronow et al., 2011; Wen et al., 2015) y mayor posibilidad de desarrollar obesidad (Osher & Stern, 2009), pero que como también puede existir relación entre estas con la CCR, todas ellas se encuentran interrelacionadas con los niveles de proteína tau. Asimismo, cabe señalar que la edad se relaciona con una disminución de la CCR (Yu et al., 2011). Por tanto, en el análisis conjunto se pudo comprobar de nuevo que la edad era un FR asociado con los niveles de proteína tau.

Sin embargo, se comprobó que en las mujeres la TAS no era una variable relacionada con tau, pero que la prueba reflejo de la CCR se asociaba con menores niveles de la proteína y la edad con mayores niveles. Esto ya se había encontrado cuando ambas fueron introducidas en el Modelo I de regresión, pero en el Modelo II, la CCR fue excluida (Ver Tabla 4.16), mientras que al realizar el análisis conjunto según el Modelo II, a diferencia de lo anteriormente encontrado, la CCR en este caso, si se relacionaba negativamente con tau, siendo además la TAS la variable excluida y

la edad la variable que permanecía asociada de forma positiva al biomarcador (Ver Tabla 4.32). Esto se atribuyó a un error estadístico, ya que el nivel de significación de la CCR en las mujeres se encontraba muy cerca del límite ($p=0,099$) y la TAS, de igual modo, no se encontraba relacionada con los niveles de tau en las mujeres.

No obstante, que la prueba de la CCR permaneciese en el Modelo I, tanto en el análisis individual como en el conjunto y tanto en hombres como en mujeres, indica que la mejora en términos de CCR podría contribuir a disminuir los niveles de tau de forma que esto, como se ha indicado anteriormente, se corresponde con la idea de que una CCR adecuada pueda relacionarse con un mejor estado cognitivo (Prakash et al., 2011; Johnson et al., 2012; Defina et al., 2013), al menos, en lo concerniente a la neurodegeneración.

Con respecto a la proteína p-tau, al comparar los análisis con variables del estado físico y de salud de forma individual con el análisis conjunto, se encontraron diferencias.

Por un lado, en la muestra total, la CCR se relacionaba con niveles descendientes de la proteína y la edad con niveles mayores de la misma cuando se llevó a cabo el Modelo I tanto en el análisis individual como en el conjunto. Sin embargo, en el Modelo II se encontraron diversas diferencias, ya que además de que la CCR y la edad continuaban relacionándose de forma negativa y positiva respectivamente con p-tau, al incluir otras variables del estado físico y de salud como el ICC, la altura, la flexibilidad de las EEII y la TAS, todas ellas, excepto la flexibilidad de las EEII, mostraban una asociación con la proteína (Ver Tablas, 4.12, 4.17, 4.25 y 4.33). Concretamente, el ICC y la altura se asociaban de forma negativa y la TAS de forma positiva con los niveles del biomarcador. Asimismo, otra diferencia detectada era que en el Modelo II del análisis conjunto realizado para el biomarcador p-tau en la muestra total, APOE- ϵ 4 se relacionaba con los niveles de la proteína, cuestión que no sucedía en los análisis individuales en los casos del ICC, la CCR y la TAS. Todo ello indicaba que la antropometría, la CF y la TA eran variables correlacionadas y que, además, la edad y APOE- ϵ 4 también parecían serlo con las primeras.

Asimismo, si se comparan estos resultados con los relativos al biomarcador tau, se encuentra que de igual modo, el ICC y la CCR se relacionaban con niveles más bajos de p-tau y que la TAS y la edad lo hacían con niveles mayores de la misma. Los motivos de esto pueden ser los que se han detallado hasta el momento, pero en lo que respecta a la altura y a APOE- ϵ 4, si resultó llamativo, ya que ambas variables

no se habían detectado como relacionadas con los niveles de p-tau en la muestra total en los anteriores análisis realizados para cada variable en cuestión. Una posibilidad que explique la posible implicación de la altura en mejorar la concentración de p-tau en LCR es que, por un lado, una baja estatura se puede relacionar con un bajo estatus socioeconómico que puede interferir durante la niñez, mientras que un mejor nivel socioeconómico se ha relacionado con una mayor estatura y mejores capacidades cognitivas (Kaplan et al., 2001) y, por otro, que la hormona de crecimiento (GH) pueda tener que ver con el estado cognitivo, de forma que se ha encontrado que conforme se envejece los niveles de la hormona disminuyen y que las terapias basadas en suplementos de GH han mostrado una mejoría de la función cognitiva (Friedman et al., 2013). En este sentido, se ha observado una reducción de los niveles de p-tau relacionada con la administración de hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) (Winston et al., 2016).

Con respecto a la relación que APOE- ϵ 4 pueda tener con los niveles de p-tau, se ha indicado que los niveles de la proteína se muestran en mayores concentraciones en portadores que en los no portadores del alelo (Vemuri et al., 2010), pero en lo que respecta a la asociación del alelo con el resto de variables que se introdujeron en el Modelo II, podría suponerse que existe un vínculo entre APOE- ϵ 4 y la obesidad, de forma que el ser portador del mismo puede suponer una mayor vulnerabilidad hacia desarrollar la EA cuando se padece de obesidad (Moser & Pike, 2017). Aunque en nuestro caso un mayor IMC no se asociaba a mayores niveles de p-tau y a pesar de que el ICC se relacionaba con una disminución de la concentración de la misma, ha de tenerse en cuenta que, como se ha expuesto anteriormente, la relación es posible que cambie conforme aumenta la edad y que, además, el FR APOE- ϵ 4 pueda estar vinculado. Por otro lado, la TAS y APOE- ϵ 4 también podrían ser variables correlacionadas para las que el nexo podría ser la aterosclerosis. Además, se ha sugerido que la TAS y ser portador de APOE- ϵ 4 pueden actuar sinérgicamente en el deterioro de la memoria (Oberlin et al., 2015).

En lo concerniente a los niveles de p-tau en los hombres, se encontró que mientras que en el Modelo I del análisis individual relativo a la CCR esta no tenía relación con el biomarcador (Ver Tabla 4.17), en el Modelo I del análisis conjunto si se encontraba negativamente relacionada con los niveles de p-tau junto a la edad, que lo hacía de forma positiva (Ver Tabla 4.33). Esto sugiere que la CCR podía tener relación con el resto de variables introducidas aunque estas no llegasen a ser significativas. No obstante, es preciso tener en cuenta que la prueba de la CCR se encontraba muy

cerca del límite de significación ($p=0,091$). Además de la CCR, también la glucosa basal parecía tener una relación positiva con los niveles de p-tau en los hombres en el Modelo II realizado para el análisis tanto individual como para el conjunto (Ver Tablas 4.25 y 4.33), de manera que la edad y los años de educación parecían estar asociados positivamente al biomarcador, y en los que APOE- $\epsilon 4$ parecía estar vinculado. Esto indica que la CCR y la glucosa basal estaban interrelacionadas y que ambas podían estar asociadas con los niveles de p-tau en LCR de forma que la primera se correspondía con una disminución del mismo y la segunda con un incremento. Asimismo, que la CCR se haya propuesto como un factor protector frente a la DM es una teoría que apoya nuestros hallazgos (Totsikas et al., 2011). Que tanto la edad como APOE- $\epsilon 4$ se relacionasen con mayores niveles de p-tau era lo esperado y en vista a que en los análisis individuales realizados para la CCR y para la glucosa basal en los hombres los años de educación se relacionasen con un incremento de p-tau, no sorprendió que en el análisis conjunto también lo hiciesen. Las razones de esto son atribuibles al perfil profesional que los hombres hubiesen podido tener dada su cualificación, lo que pudo suponer una vida laboral más sedentaria que pudiese acabar siendo un FRCV (Choi et al., 2010; Aravindalochanan et al., 2014; Mielke et al., 2014; Contador et al.; 2017a; Contador et al., 2017b; Gao et al., 2017; Tensil et al., 2017). Además, que APOE- $\epsilon 4$ también pudiese estar implicado en un aumento de p-tau sugiere que la posible contribución de los años de educación sobre un aumento del biomarcador era vinculante a FRCV.

Para terminar, en las mujeres, se estudió la relación entre los niveles de p-tau con la CCR y la TAS y se encontró que, al igual que en los análisis individuales realizados para cada caso, la CCR se asociaba a menores niveles de la proteína junto a la edad, que se relacionaba con mayores niveles en ambos Modelos de regresión realizados. Asimismo, la TAS no parecía estar relacionada con los niveles del biomarcador (Ver Tablas 4.17, 4.25 y 4.33).

Por otra parte, en referencia a $\beta A40$, se encontró que en la muestra total, tanto en el análisis individual como en el conjunto, el metabolismo basal se asociaba con menores niveles del péptido y que la edad lo hacía con niveles mayores en ambos Modelos realizados (Ver Tablas 4.13 y 4.34). En este caso, resultó llamativo que ni la masa muscular ni la masa libre de grasa ni el agua corporal total mostrasen relación con el biomarcador, ya que podría suponerse que todas ellas son variables antropométricas que podrían estar interrelacionadas y que, además, en las regresiones individuales realizadas si habían resultado relacionarse de forma

significativa con el mismo. Esto, por un lado, sugiere que en el caso de la muestra total, no había un vínculo estrecho entre tales parámetros antropométricos que se asociase con el péptido y, por otro, que el metabolismo basal era el parámetro que más se relacionaba con la reducción de los niveles de βA_{40} en LCR. Si se tiene en cuenta que lo esperado es que conforme se envejece el metabolismo basal disminuya (Keys et al., 1973, Poehlman, 1992) y que en personas sanas pueda haber un periodo en el que βA aumente o este sea estable en LCR para después descender (Nakamura et al., 1994; Maruyama et al., 2001; De Leon et al., 2018), podría sostenerse que un incremento del metabolismo basal sea un obstáculo en el aumento de la concentración del péptido en dicho periodo inicial. De todas formas, si el incremento del metabolismo basal llegase a ser excesivo, también podría resultar ser un parámetro indicativo de una alteración orgánica (Floyd et al., 2011) aunque no necesariamente estuviese relacionada con la función cognitiva. Por tanto, la posible relación existente entre el metabolismo basal y los niveles de βA_{40} es una cuestión que debe estudiarse más exhaustivamente.

Para finalizar con respecto al análisis del péptido βA_{40} , se encontró que en el caso del Modelo I de regresión realizado para los hombres, tanto en el análisis individual como en el conjunto, la AF vigorosa se asociaba a mayores niveles βA_{40} y que la glucosa basal no tenía relación con el biomarcador. En el Modelo II, tanto la AF vigorosa como la glucosa basal estaban positivamente relacionadas con βA_{40} en el análisis individual, pero en el conjunto, se encontró que ambas se mantenían sugiriendo que podría existir una relación entre ambas variables independientes (Ver Tablas 4.21, 4.26 y 4.34).

Los hallazgos relativos al Modelo II apuntan a varias posibilidades. Por un lado, si se tiene en cuenta que lo que se considera un signo indicativo de desarrollar EA son los bajos niveles de βA (Anoop et al., 2010; Seppälä et al., 2012), podría sostenerse que la AF pueda colaborar en que este no se acumule en el cerebro y que podría ocurrir del mismo modo con la glucosa basal. Por otro, teniendo en cuenta que el incremento de la glucosa no sea un fenómeno favorable (Biessels et al., 2006) y considerando la posibilidad de que inicialmente el péptido βA pueda aumentar, se podría entender que esta contribuye a que la concentración del péptido en LCR aumente y que, en consecuencia, esto sea el signo que indica que en un plazo de tiempo pasará a disminuir porque ocurrirá el depósito cerebral de este, lo que por extensión, indicaría que la AF vigorosa no es beneficiosa, sino perjudicial, ya que según el análisis la AF vigorosa también se relacionaba con una mayor concentración

del biomarcador. Por último, cabría la posibilidad de que la glucosa basal facilite el incremento de los niveles del péptido en periodos iniciales y que la AF vigorosa contribuya a impedir que se acumule en el cerebro, hecho que explicaría por qué la AF vigorosa se relacionaba con mayores niveles del péptido en LCR. La última opción podría postularse como una idea válida, pero objeto de profundizar acerca de su estudio, partiendo de la premisa de que la relación que une la AF con la glucosa es que la primera pueda interferir favorablemente sobre la segunda (Okonkwo et al., 2014), de modo que, en definitiva, ambas se relacionen con los niveles más altos del biomarcador. Que la edad se vinculase con mayores niveles del péptido, siendo esta el FR que más se relaciona con la EA (Guerreiro & Bras, 2015), refuerza la viabilidad de lo expuesto como posible razón por la que cabe la posibilidad de que los bajos niveles de β A no sean obligatoriamente indicativos de un mayor riesgo de padecer DC. Queda claro que debe continuar analizándose el nexo existente entre la AF y los niveles de glucosa basal, y el efecto de estas sobre los niveles del biomarcador β A40, ya que además, otro hallazgo era que en el Modelo II del análisis individual de la glucosa como variable independiente en los hombres, APOE- ϵ 4 se asociaba a mayores niveles de β A40, pero en el análisis conjunto, el alelo fue excluido. Esto de nuevo sugiere que la AF vigorosa pudiese influir sobre la glucosa basal y esto, a su vez, sobre los niveles del péptido sin que APOE- ϵ 4 pudiese intervenir.

Otro de los biomarcadores que también mostraba relación con varios de los indicadores del estado de salud era el ratio β A42/ β A40.

Por un lado, en la muestra total se encontró que, tanto en el Modelo I como en el Modelo II del análisis conjunto, ni la flexibilidad de las EEII ni la TAS se encontraban asociadas significativamente al biomarcador, hallazgo que ya se había observado en el análisis individual (Ver Tablas 4.19, 4.27 y 4.35).

Sin embargo, en el caso del ratio β A42/ β A40 en las mujeres, si se observaron diferencias entre los análisis individuales y el conjunto. Mientras que, en el Modelo I, tanto en el análisis individual como en el conjunto, la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal no estaban asociadas al biomarcador, en el Modelo II del análisis conjunto se observó que tampoco lo estaban, hecho que en el análisis individual no ocurría, ya que todas ellas se relacionaban positivamente con el mismo en dicho Modelo (Ver Tablas 4.14 y 4.35). Esto pudo deberse a la relación estrecha que podía existir entre todas las variables antropométricas, puesto que mientras que individualmente si se relacionaban, al incluirlas en el mismo Modelo no mostraban relación con el biomarcador.

En lo que se refiere a la ausencia de asociación entre la CCR y la TAS con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en las mujeres, al igual que en ambos Modelos realizados en el análisis individual, tampoco en el conjunto parecían ser variables vinculadas al biomarcador (Ver Tablas, 4.19, 4.27 y 4.35).

En vista a todo lo expuesto, se ha encontrado que algunas de las variables que se analizaron individualmente, al realizar análisis conjuntos, pasaban de no mostrar relación a mostrar relación con los niveles de algunos de los biomarcadores de la EA y que esto también ocurría al contrario.

Asimismo, en otros casos, se ha observado que entre ciertas variables independientes también era posible que existiese un vínculo que, a su vez, pudiese estar asociado a cambios en los niveles de los biomarcadores de la EA en LCR.

4.8. Análisis global de los resultados

En los últimos años, las investigaciones acerca de la neuropatología de la EA han revelado que la alteración de los biomarcadores tau y β A intervienen en el desarrollo de los signos característicos de la enfermedad, tales como los ovillos neurofibrilares y las placas seniles, cuya formación sucede durante varios años antes de que la enfermedad sea clínicamente detectable (Sperling et al., 2011; Bateman et al., 2012; Jack et al., 2013c). Por tanto, el poder establecer biomarcadores tempranos de esta enfermedad, antes de que pueda ser diagnosticada por sus parámetros clínicos, sería de gran interés, dada la prevalencia de la EA y sus consecuencias en nuestro entorno.

El objetivo de la investigación fue estudiar la relación entre diferentes parámetros del estado físico y de salud con los biomarcadores de la EA en LCR en una cohorte de 205 sujetos cognitivamente sanos de los cuales 99 eran hombres y 106 eran mujeres. Como indicadores del estado físico se tuvieron en cuenta las medidas antropométricas, la condición física y la actividad física realizada a lo largo de aproximadamente una semana. Los indicadores del estado de salud analizados fueron los parámetros bioquímicos y de tensión arterial, los relacionados con la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular y los vinculados a la probabilidad de desarrollar demencia, siendo los dos últimos calculados mediante diferentes índices y escalas que cuantifican los mismos. Además, se analizó la concentración de los biomarcadores tau, p-tau, β A40, β A42 y el ratio β A42/ β A40 en LCR.

Considerando los factores de riesgo de la EA, se utilizaron variables confusoras que pudieran sesgar la relación detectada mediante los análisis realizados entre las variables del estado físico y de salud con los biomarcadores de la EA. Es por eso que también fue necesario conocer la edad, los años de educación y si los participantes eran o no portadores de APOE- ϵ 4.

La edad media de la muestra era de 61 años, el nivel de educación medio de los 205 sujetos era de 13,7 años y el 24,1% era portador de APOE- ϵ 4.

Entre los hallazgos descriptivos más notables destacaron, por un lado, que la muestra total obtuvo valores medios indicativos de sobrepeso y obesidad abdominal, como eran los casos del perímetro de la cintura (92,4 cm), el índice cintura-cadera (0,95) y el índice de masa corporal (26,1) (International Diabetes Federation, 2006;

World Health Organization, 2008; World Health Organization, 2016). Por otro, la condición física de los participantes era la recomendada para la franja de edad en la que se encontraban, exceptuando el caso de los hombres en la prueba de la marcha durante 6 minutos que se encontraron muy levemente por debajo del límite mínimo (Jones & Rikli 2002). Asimismo, la actividad física predominante de la muestra total en base a las cuentas/minuto era la ligera (Freedson et al., 1998). En cuanto a los parámetros bioquímicos, se encontraron por encima de los límites recomendados: el colesterol total tanto en hombres como en mujeres y el colesterol LDL en el caso de las mujeres (Guallar-Castillón et al., 2012). Dado que no se utilizaron puntos de corte de los biomarcadores, no pudo determinarse si la concentración de los mismos estaba dentro de los rangos aceptables, pero cabe decir que no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos. Por último, la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular de la muestra total era del 7,3% según el índice Framingham y del 5% según el índice REGICOR y, además, la puntuación media según el Modelo 1 de la escala CAIDE era de 6,1 puntos (probabilidad de un 1,9% de desarrollar demencia) y de 7,5 puntos (probabilidad de 1,7% de desarrollar demencia) en base al Modelo 2 de la misma. Por tanto, el riesgo cardiovascular según el índice Framingham de la muestra total era bajo (Jones et al., 2015), según el índice REGICOR era moderado (Buitrago et al., 2007) y en cuanto a las escalas CAIDE, en ambos casos se superaba la puntuación mínima que indica que existían factores de riesgo modificables (≥ 6 puntos) (Sindi et al., 2015a).

Se estudió la relación de todos los parámetros indicados con los marcadores de la EA en LCR de los participantes a fin de determinar si existía algún tipo de asociación entre los mismos.

Los parámetros antropométricos relativos a la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal se relacionaban de forma negativa con βA_{40} en la muestra total y de forma positiva con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en las mujeres. Si se considera que es posible que durante el inicio de la etapa preclínica haya un aumento de βA (Nakamura et al., 1994), podría sostenerse que cuanto mejores sean la masa muscular, la masa libre de grasa, el agua corporal total y el metabolismo basal, mayor pueda ser el aclaramiento de βA de forma que eso explique una disminución de βA_{40} en LCR y no que esté ocurriendo un depósito cerebral del mismo. De hecho, que el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en las mujeres aumentase, indica que los parámetros antropométricos más saludables se asociaban con un perfil de βA más favorable.

Por otro lado, cabe indicar que no se encontró relación entre los valores elevados del perímetro de la cintura, del índice cintura-cadera y del índice de masa corporal con los biomarcadores de la EA en LCR. Esto no era lo esperado, ya que la obesidad se considera un factor de riesgo de la enfermedad en la mediana edad (Whitmer et al., 2005). La ausencia de relación entre los mismos podía deberse a que como se ha comprobado en diversos estudios (Bagger et al., 2004; Atti et al., 2008; Barnes & Yaffe, 2011; Chang et al., 2012; Luchsinger et al., 2013; Baumgart et al., 2015), la relación que une la EA con la obesidad es controvertida y a que, en este caso, la mayoría de los sujetos tenían sobrepeso, lo cual no se ha asociado con la EA (Fitzpatrick et al., 2009).

La mejor capacidad cardiorrespiratoria de los participantes se correspondía con una disminución de los niveles de las proteínas tau y p-tau en LCR. Así, el mejor estado cardiorrespiratorio podría resultar beneficioso con respecto a la prevención de la neurodegeneración. Los hallazgos de este trabajo relativos a la relación entre la capacidad cardiorrespiratoria y las proteínas tau y p-tau apoyan la idea de que la primera pudiese relacionarse favorablemente con la función cognitiva, tal y como se sugiere en la bibliografía (Prakash et al., 2011; Johnson et al., 2012; Defina et al., 2013).

Con respecto a la actividad física, se encontró que únicamente la de intensidad vigorosa mostraba relación con los biomarcadores. Se observó que cuanto mayor era la actividad física vigorosa, mayores eran los niveles de β A40 y β A42, pero esto ocurría en el caso de los hombres y no en el de las mujeres. Estos hallazgos son contrarios a lo que se sostiene en la bibliografía, ya que en un trabajo similar los autores encontraron que la actividad física que se relacionaba con mayores niveles de β A42 era la de intensidad moderada (Law et al., 2018). En referencia al sedentarismo, en este trabajo, no se encontró relación con un peor perfil de los biomarcadores que pudiera asociarse con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y EA, tal y como se defiende en la literatura (Tolppanen et al., 2015; Law et al., 2018).

En relación a los parámetros bioquímicos, se encontró que el incremento de la glucosa basal en los hombres se relacionaba con un aumento de los niveles de p-tau y β A40. Por tanto, el aumento de la glucosa basal era el único factor de riesgo cardiovascular que parecía asociarse con una alteración de dichos marcadores. El hecho de que el incremento de la glucosa basal ocasionase el aumento de p-tau era lo esperado, pero en lo que respecta a β A40, la explicación plausible sería que,

como ya se ha indicado anteriormente, en el inicio de la etapa preclínica sea posible un aumento de la concentración de βA en LCR para después comenzar a acumularse en el cerebro, ya que de hecho, hay investigaciones que apoyan la viabilidad de esta teoría (Nakamura et al., 1994; Maruyama et al., 2001; De Leon et al., 2018). En el caso de la muestra total y en el de las mujeres, no se encontró relación significativa entre los parámetros bioquímicos y los niveles de marcadores.

En referencia a los indicadores del estado de salud que no parecían estar vinculados con alteraciones en el perfil de los biomarcadores de la EA, se encontró que ni la hiperlipemia ni el incremento de la tensión arterial fueron indicadores que pudiesen considerarse factores que se relacionasen con la concentración de los biomarcadores de la EA en LCR, al menos cuando se presentaban de forma individual y no junto a otros factores de riesgo cardiovascular. Esto también podía deberse a las limitaciones con las que contó el estudio, pero existen trabajos en los que los niveles altos de colesterol no se asociaron con un mayor riesgo de padecer la enfermedad (Tan et al., 2003; Li et al., 2005), así como sobre la ausencia de relación de la hipertensión arterial con alteraciones de los biomarcadores de la EA (Moonga et al., 2017).

Las escalas de riesgo cardiovascular y de riesgo de demencia utilizadas parecían mostrar relación con tau, p-tau y el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$, de forma que a mayores probabilidades de sufrir una enfermedad cardiovascular o de desarrollar demencia, la concentración de dichos biomarcadores se correspondía con las alteraciones que se vinculan con la EA. Concretamente, el biomarcador más afectado por las escalas de riesgo cardiovascular y de demencia era el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$, siendo los casos del índice Framingham y del Modelo 2 de la escala CAIDE los que más se correlacionaban con su aumento en LCR en todos los grupos. A nivel generalizado, se observó que el sexo, la edad y APOE- $\epsilon 4$ eran factores de riesgo a considerar, ya que la relación de las escalas con los biomarcadores variaba en función de los mismos. Mientras que los factores de riesgo cardiovascular no mostraron relación con los biomarcadores de la EA en LCR cuando fueron analizados a nivel individual (excepto la glucosa basal en los hombres), si se encontró relación cuando dichos factores se tenían en cuenta conjuntamente. Esto último sugiere que dicho cúmulo de factores de riesgo cardiovascular se vincula con una peor salud cognitiva y que el Modelo 2 de la escala CAIDE es mejor predictora del riesgo de demencia que el Modelo 1 de la misma, lo cual se debe a que considera el factor de riesgo APOE- $\epsilon 4$ entre los parámetros que se incluyen en este Modelo (Enache et al., 2016).

Tras realizar análisis individuales de las variables del estado físico y de salud, se llevaron a cabo análisis conjuntos. A continuación, se describen los resultados de estos análisis.

En lo que respecta a la antropometría, se observó que en la muestra total el índice cintura-cadera se relacionaba negativamente con los niveles de tau y p-tau, que la altura se asociaba, también de forma negativa, con los niveles de p-tau y que el metabolismo basal se relacionaba con la disminución de la concentración de βA_{40} . En los hombres, al igual que en los análisis individuales, en el conjunto tampoco se observó relación entre la antropometría y los biomarcadores de la EA y, en cambio, en las mujeres se encontró que los parámetros antropométricos que se asociaban con el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ en el análisis individual, en el conjunto no lo hacían. En referencia a lo indicado sobre el índice cintura-cadera y la altura, es posible encontrar investigaciones en las que se defiende que cifras mayores de ambos parámetros pueden vincularse con una mejor salud cognitiva (Kaplan et al., 2001; Friedman et al., 2013; Luchsinger et al., 2013; Baumgart et al., 2015; Winston et al., 2016).

Con respecto a la condición física, se encontró que en la muestra total, la capacidad cardiorrespiratoria se relacionaba con menores niveles de tau y p-tau, que en los hombres se asociaba a menores niveles de p-tau y que en las mujeres, a diferencia de los análisis individuales, estaba vinculada a menores niveles de tau y p-tau en ambos Modelos. Esta asociación sugiere que la capacidad cardiorrespiratoria puede ser útil en el mantenimiento de la función cognitiva (Prakash et al., 2011; Johnson et al., 2012; Defina et al., 2013).

Asimismo, la actividad física vigorosa de los hombres se mantuvo asociada de forma positiva a los niveles de βA_{40} , pero además se observó que la glucosa basal era un parámetro interrelacionado. Esto resulta lógico si se considera que la realización de actividad física se relaciona con un mejor perfil glucémico (Okonkwo et al., 2014).

Para terminar, en lo relativo a los parámetros bioquímicos y de tensión arterial, se observó que en la muestra total la tensión arterial sistólica se relacionaba con mayores niveles de tau y p-tau, cuestión que no se había detectado en los análisis individuales, y que la glucosa basal en los hombres continuaba relacionándose con mayores niveles de p-tau. Que la glucosa basal en hombres se relacionase con mayores niveles de p-tau era un hallazgo esperado y que el incremento en las cifras de tensión arterial sistólica se vinculase con mayores niveles de las proteínas tau y

p-tau es consistente con lo que se defiende en la literatura (Barnes & Yaffe, 2011; Power et al., 2013; Wiesmann et al., 2013; Nation et al., 2013; Nation et al., 2015).

Dados los resultados expuestos, se pudo comprobar la posible implicación de varios indicadores relativos al estado físico y de salud sobre los biomarcadores de la EA mediante el análisis de la asociación que las une. Sin embargo, al tratarse de un estudio transversal, el trabajo contó con la limitación de no haber sido posible el análisis de una relación causa-efecto, lo cual apoya la necesidad de que las futuras investigaciones estén basadas en diseños longitudinales que permitan analizar dicha relación de causalidad. No obstante, este trabajo forma parte del Proyecto Gipuzkoa Alzheimer, el cual se está llevando a cabo por la Fundación Cita-Alzheimer, y los datos que aquí se presentan forman parte de la segunda fase del mismo (PGA2). En la actualidad, se está realizando la tercera fase (PGA3) y se espera que este Proyecto tenga continuidad en el tiempo, con lo que los datos expuestos en esta Memoria, los previamente analizados en la primera fase (PGA1) y los que se recojan en años venideros, serán de vital importancia de cara a realizar un análisis retrospectivo y longitudinal que aporte más información sobre la etapa preclínica de la EA.

En lo que a aspectos específicos del proyecto se refiere, y dada la controversia relativa sobre los puntos de corte de los biomarcadores, estos no se utilizaron para categorizar a los sujetos en base a ellos. Respecto a la categorización de la muestra, la investigación se centró en el análisis relativo a las diferencias entre sexos y no se realizaron análisis en función de otras categorías como podrían haber sido el hecho de ser portador o no del alelo APOE- ϵ 4 o de diferentes rangos de edad. Un posible sesgo pudo ser el relacionado con la selección de la muestra, ya que el porcentaje de portadores de APOE- ϵ 4 era alto (24,1%) en relación al de la población mundial (13,7%) (Farrer et al., 1997) y esto, a su vez, pudo deberse a que muchos de los sujetos poseían antecedentes familiares de demencia. Todo ello pudo motivar a los sujetos a participar en la investigación y, por tanto, estos factores pudieron interferir sobre los resultados. Asimismo, en relación a los parámetros bioquímicos y de tensión arterial, tampoco se tuvo en cuenta si los sujetos tomaban medicación, lo que también pudo influir sobre su asociación con los biomarcadores de la EA. Por otra parte, quedaron aspectos por explorar como fueron la relación de la alimentación o los hábitos de consumo de tóxicos con los biomarcadores, ya que los primeros están asociados a las variables antropométricas, de la condición física y del riesgo cardiovascular aquí analizadas.

Cabe señalar que este trabajo contó con varios aspectos novedosos como son la utilización de acelerómetros, que permiten la determinación objetiva de la actividad física de los participantes (Schrack et al., 2016), lo que aporta información más veraz que la presentada por los cuestionarios de actividad física, y el empleo de la batería *Senior Fitness Test* indicada para el estudio de la condición física en personas mayores (Rikli & Jones, 2001). Además, para la valoración del riesgo cardiovascular, también se incluyó el índice REGICOR adaptado para la población española (Marrugat et al., 2003b; Marrugat et al., 2007), por lo que fue posible el análisis de la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y los biomarcadores de la EA en LCR basado en un cálculo del riesgo cardiovascular más adecuado dada la zona geográfica de la población de estudio. Por último, la muestra estaba representada por personas cognitivamente sanas, de manera que se evitaron posibles sesgos atribuibles a la presencia de sujetos con demencia o deterioro cognitivo.

Asumiendo una perspectiva global de los resultados hallados, se ha comprobado la existencia de datos contradictorios en la bibliografía existente. El origen de esta controversia se basa en la diversidad de las metodologías empleadas en este tipo de trabajos, así como los diferentes grupos de población estudiados. La relación entre los biomarcadores de la EA y los indicadores del estado físico y de salud debería fundamentarse en métodos estandarizados que permitieran una comparativa entre estudios basados en una metodología similar.

La heterogeneidad metodológica entre investigaciones en este ámbito afecta, por ejemplo, a la determinación de la capacidad cardiorrespiratoria, ya que generalmente se utiliza el consumo de oxígeno, pero los métodos para cuantificar el mismo varían (Mailey et al., 2010; Prakash et al., 2011; Johnson et al., 2012; Vidoni et al., 2012; Defina et al., 2013; Schultz et al., 2015; Dougherty et al., 2017; Pentikäinen et al., 2017; Pollock et al., 2018), a lo que se añade la dificultad de medir el mismo en personas mayores. Con respecto a la medición de la actividad física existen diferentes cuestionarios para valorar esta y los estudios no utilizan siempre el mismo, lo que dificulta la comparación entre investigaciones. De igual modo ocurre con la acelerometría, ya que en este campo no existe consenso sobre el punto de corte de las cuentas/minuto para realizar la clasificación de las diferentes intensidades de actividad física (Colley et al., 2011; Strath et al., 2012; Kamada et al., 2016; Lebacqz et al., 2016). En este sentido, tampoco los puntos de corte de los biomarcadores son

universales, lo que obstaculiza el análisis de los resultados de trabajos como el que aquí se presenta (Mattsson et.al, 2009; Vos et al., 2013; Evered et al., 2016).

Todo lo anterior contribuye a limitar la comparativa entre estudios y dificulta llegar a conclusiones más homogéneas que permitan extrapolar los resultados al resto de la población. Además, sería conveniente focalizar la investigación no solo en el análisis de los biomarcadores de la EA en LCR, sino que las futuras investigaciones también se apoyasen en análisis paralelos basados en técnicas de neuroimagen a fin de conocer si la alteración de los primeros se corresponde con eventos anatómico-estructurales anómalos.

En definitiva, a pesar de los avances en el campo de la EA y de los esfuerzos dedicados al estudio de su fisiopatología, aún se necesita reforzar la investigación a este respecto, de manera que en un futuro se desarrollen intervenciones preventivas y terapéuticas efectivas que logren reducir su prevalencia e incidencia.

Para conocer los fenómenos fisiológicos por los que los indicadores del estado físico y de salud se asocian con la alteración del perfil de los biomarcadores analizados, así como para caracterizar a aquellas poblaciones que se encuentran en una mayor posición de riesgo frente a la enfermedad en nuestro entorno, es preciso reproducir, confirmar y ampliar mediante estudios preferentemente longitudinales los hallazgos expuestos.

Los resultados de este trabajo indican la conveniencia de diseñar programas tanto de prevención de la salud dirigidos a incidir de la forma más temprana posible sobre los factores de riesgo modificables de la demencia y la EA como de promoción basados en un estilo de vida activo. Estos, a su vez, supondrían beneficios para las personas que la sufren, para su entorno y para la sociedad en general.

5. Conclusiones

A la vista de los resultados obtenidos sobre el análisis de la relación de los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo con algunos de los indicadores del estado físico y de salud en personas adultas cognitivamente sanas, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. La muestra está representada por sujetos de mediana edad con sobrepeso cuya condición física es adecuada para su franja de edad y con hábitos de actividad física fundamentalmente ligera. Asimismo, estos cuentan con un perfil lipídico levemente alterado y con la presencia de factores de riesgo cardiovascular.
2. Los Modelos estadísticos realizados para estudiar la asociación entre los niveles de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y los parámetros analizados presentan la edad de los participantes como principal factor de riesgo tanto de la demencia en general como de la Enfermedad de Alzheimer en particular.
3. La asociación de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer con los indicadores del estado físico y de salud varía en función del sexo. En los hombres, existe una relación positiva de la concentración de βA_{42} con la realización de actividad física de intensidad vigorosa, y de p-tau y βA_{40} con el incremento de la glucosa basal. En las mujeres, el incremento del ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ se relaciona con los indicadores antropométricos más saludables.
4. Los niveles más bajos de los marcadores de neurodegeneración tau y p-tau se relacionan con una mejor capacidad cardiorrespiratoria tanto en la muestra total como en los hombres y en las mujeres. Por consiguiente, las intervenciones dirigidas a mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, fundamentadas en la realización de ejercicio aeróbico adaptado a la población de mediana edad, podrían ser una herramienta de utilidad en la prevención de enfermedades neurodegenerativas.
5. Los niveles de los biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer se asocian con el conjunto de factores de riesgo cardiovascular. En los hombres, la concentración elevada de tau y la disminución del ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ se relaciona con un mayor índice Framingham. En las mujeres, la concentración elevada de p-tau y la disminución del ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular en base a los índices Framingham y REGICOR.

6. Tanto en los hombres como en las mujeres el riesgo de deterioro cognitivo determinado mediante el ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ se asocia con los resultados del Modelo 2 de la escala CAIDE, los cuales están relacionados con APOE- $\epsilon 4$. En mujeres, pero no en hombres, el riesgo de neurodegeneración mediado por tau y p-tau se asocia con los resultados de los Modelos 1 y 2 de la escala CAIDE.
7. Los futuros programas de prevención de la demencia y de la Enfermedad de Alzheimer deberían basarse en intervenciones individualizadas que incidan sobre los factores de riesgo modificables en las que los sujetos adquiriesen un rol más proactivo en su autocuidado.

6. Bibliografía

A

- Adamczuk, K., Schaevebeke, J., Vanderstichele, H.M.J., Lijla, J., Nelissen, N., Van Laere, K., Dupont, P., Hilven, K., Poesen, K. & Vandenberghe, R. 2015, "Diagnostic value of cerebrospinal fluid A β ratios in preclinical Alzheimer's disease", *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 7, pp. 75.
- Adluru, N., Destiche, D.J., Lu, S.Y., Doran, S.T., Birdsill, A.C., Melah, K.E., Okonkwo, O.C., Alexander, A.L., Dowling, N.M., Johnson, S.C., Sager, M.A. & Bendlin, B.B. 2014, "White matter microstructure in late middle-age: Effects of apolipoprotein E4 and parental family history of Alzheimer's disease", *NeuroImage: Clinical - Journal*, vol. 4, pp. 730-742.
- Ahmed, S., Mahmood, Z. & Zahid, S. 2015, "Linking insulin with Alzheimer's disease: emergence as type III diabetes", *Neurological Sciences*, vol. 36, no. 10, pp. 1763-1769.
- Al-Daghri, N.M., Rahman, S., Amer, O.E., Al-Attas, O.S., McTernan, P.G. & Alokail, M.S. 2015, "Gender dependent association of 25-hydroxyvitamin D and circulating leptin in saudi subjects: influence of dyslipidemia", *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, vol. 8, no. 7, pp. 11160-11166.
- Aliev, G., Priyadarshini, M., P. Reddy, V., Grieg, N.H., Kaminsky, Y., Cacabelos, R., Ashraf, G., Jabir, N.R., Kamal, M.A., Nikolenko, V.N., Zamyatnin Jr., A.A., V. Benberin, V. & Bachurin, S.O. 2014, "Mitochondrial and Vascular Lesions as Markers in the Pathogenesis of Alzheimer Disease", *Current Medicinal Chemistry*, vol. 21, pp. 2208-2217.
- Al-Mallah, M.H., Sakr, S. & Al-Qunaibet, A. 2018, "Cardiorespiratory Fitness and Cardiovascular Disease Prevention: an Update", *Current Atherosclerosis Reports*, vol. 20, no. 1, pp.1.
- Altmann, A., Tian, L., Henderson, V.W. & Greicius, M.D. 2014, "Sex Modifies the APOE-Related Risk of Developing Alzheimer's Disease", *Annals of Neurology*, vol. 75, no. 4, pp. 563-573.
- Alves, A.J., Viana, J.L., Cavalcante, S.L., Oliveira, N.L., Duarte, J.A., Mota, J., Oliveira, J. & Ribeiro, F. 2016, "Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated", *World Journal of Cardiology*, vol. 8, no. 10, pp. 575-583.
- Alzforum Networking For a Cure 2018, 2018-last update, *Early Onset Familial AD*. Available: <https://www.alzforum.org/early-onset-familial-ad/overview/what-early-onset-familial-alzheimer-disease-efad> [2018, Abril/09].
- Alzheimer's Association. 2011, "Alzheimer's Disease Facts and Figures", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, no. 2, pp. 208-244.
- Alzheimer's Association. 2012, "Alzheimer's Disease Facts and Figures", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 8, no. 2, pp.1-72.
- Alzheimer's Association 2014, "Alzheimer's disease facts and figures", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 10, no. 2, pp. 47-92.
- Alzheimer's Association 2018a, *Risk Factors*. Available: https://www.alz.org/alzheimers_disease_causes_risk_factors.asp#whatyoucando [2018, Marzo/21].
- Alzheimer's Association 2018b, *Stages of Alzheimer's*. Available: https://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp [2018, Marzo/19].
- Alzheimer's Association 2018c, *Treatments for Alzheimer's disease*. Available: https://www.alz.org/alzheimers_disease_treatments.asp [2018, Marzo/19].
- Alzheimer's Society 2018, *Risk factors you can't change*. Available: https://www.alzheimers.org.uk/info/20010/risk_factors_and_prevention/116/risk_factors_you_can_t_change [2018, Marzo/25].
- American Diabetes Association 2016, *Diagnosing Diabetes and Learning About Prediabetes*. Available: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/?loc=db-slabnav> [2018, Abril/08].

Bibliografía

- Annweiler, C., Schott, A.M., Van Kan Abellan, G., Rolland, Y., Blain, H., Fantino, B., Herrmann, F.R. & Beauchet, O. 2011, "The five-times-sit-to-stand test, a marker of global cognitive functioning among community-dwelling older women.", *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, vol. 15, pp. 271-276.
- Anoop, A., Singh, P.K., Jacob, R.S. & Maji, S.K. 2010, "CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis", *International Journal of Alzheimer's Disease*.
- Anstey, K.J., Cherbuin, N., Budge, M. & Young, J. 2011, "Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies", *Obesity Reviews*, vol. 12, pp. 426-437.
- Apostolova, L.G. 2016, "Alzheimer Disease", *Continuum*, vol. 22, no. 2, pp. 419-434.
- Aravindalochanan, V., Kumpatla, S., Rengarajan, M., Rajan, R. & Viswanathan, V. 2014, "Risk of diabetes in subjects with sedentary profession and the synergistic effect of positive family history of diabetes", *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 16, no. 1, pp. 26-32.
- Aronow, W.S., Fleg, J.L., Pepine, C.J., Artinian, N.T., Bakris, G., Brown, A.S., Ferdinand, K.C., Forciea, M.A., Frishman, W.H., Jaigobin, C., Kostis, J.B., Mancina, G., Oparil, S., Ortiz, E., Reisin, E., Rich, M.W., Schocken, D.D., Weber, M.A. & Wesley, D.J. 2011, "ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension.", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 20, pp. 2037-2114.
- Aschenbrenner, A.J., Balota, D.A., Fagan, A.M., Duchek, J.M., Benzinger, T.L.S. & Morris, J.C. 2015, "Alzheimer Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers Moderate Baseline Differences and Predict Longitudinal Change in Attentional Control and Episodic Memory Composites in the Adult Children Study", *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 21, no. 8, pp. 573-583.
- Aschenbrenner, A.J., Balota, D.A., Gordon, B.A., Ratcliff, R. & Morris, J.C. 2016, "A Diffusion Model Analysis of Episodic Recognition in Individuals with a Family History for Alzheimer Disease: The Adult Children Study", *Neuropsychology*, vol. 30, no. 2, pp. 225-238.
- Atti, A.R., Palmer, K., Volpato, S., Winblad, B., De Ronchi, D. & Fratiglioni, L. 2008, "Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project.", *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 56, pp. 111-116.

B

- Bagger, Y.Z., Tanko, L.B., Alexandersen, P., Qin, G. & Christiansen, C. 2004, "The implications of body fat mass and fat distribution for cognitive function in elderly women", *Obesity Research*, vol. 9, pp. 1519-1526.
- Ball, K., Berch, D.B., Helmers, K.F., Jobe, J.B., Leveck, M.D., Marsiske, M., Morris, J.N., Rebok, G.W., Smith, D.M., Tennstedt, S.L., Unverzagt, F.W. & Willis, S.L. 2002, "Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial", *JAMA*, vol. 288, no. 18, pp. 2271-2281.
- Barnard, N.D., Bush, A.I., Ceccarelli, A., Cooper, J., de Jager, C.A., Erickson, K.I., Fraser, G., Kesler, S., Levin, S.M., Lucey, B., Morris, M.C. & Squitti, R. 2014, "Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease", *Neurobiology of Aging*, vol. 35, no. 2, pp. S74-S78.
- Barnes, D.E. & Yaffe, K. 2011, "The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence", *Lancet Neurology*, vol. 10, no. 9, pp. 819-828.

- Barrios, Y., Martínez, E., González, J. & Bastidas, G. 2007, "Perfil lipídico y proteína transportadora de esteroides de colesterol (CETP) en mujeres postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo de estrógenos (TRH).", *Salus*, vol. 11, no. 1, pp. 23-27.
- Bassett, D.R.J., Ainsworth, B.E., Swartz, A.M., Strath, S.J., O'Brien, W.L. & King, G.A. 2000, "Validity of four motion sensors in measuring moderate intensity physical activity" , *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 32, no. 9, pp. S471-480.
- 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*, vol. 129, no. 5, pp. 1229-1239.
- Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C. & Morris, J.C. 2012, "Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease", *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 9, pp. 795-804.
- 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*, vol. 11, no. 6, pp. 718-726.
- Bedogni, G., Miglioli, L., Masutti, F., Tiribelli, C., Marchesini, G. & Bellentani, B. 2005, "Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study", *Hepatology*, vol. 42, no. 1, pp. 44-52.
- Benatti, F.B. & Ried-Larsen, M. 2015, "The effects of breaking up prolonged sitting time: a review of experimental studies", *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 47, no. 10, pp. 2053-2061.
- Bendlin, B.B., Ries, M.L., Canu, E., Sodhi, A., Lazar, M., Alexander, A.L., Carlsson, C.M., Sager, M.A., Asthana, S. & Johnson, S.C. 2010, "White matter is altered with parental family history of Alzheimer's disease", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 6, no. 5, pp. 394-403.
- Bennett, D.A., Wilson, R.S., Schneider, J.A., Evans, D.A., Mendes de Leon, C.F., Arnold, S.E., Barnes, L.L. & Bienias, J.L. 2003, "Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons", *Neurology*, vol. 60, no. 12, pp. 1909-1915.
- Berti, V., Mosconi, L., Glodzik, L., Li, Y., Murray, J., De Santi, S., Pupi, A., Tsui, W. & De Leon, M.J. 2011, "Structural brain changes in normal individuals with a maternal history of Alzheimer's", *Neurobiology of Aging*, vol. 32, no. 12, pp. 2325-2326.
- Bertram, L. & Tanzi, R.E. 2012, "The genetics of Alzheimer's disease", *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, vol. 107, pp. 79-100.
- Bezprozvanny, I. & Mattson, M.P. 2008, "Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease", *Trends in Neurosciences*, vol. 31, no. 9, pp. 454-463.
- Biessels, G.J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. & Scheltens, P. 2006, "Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review", *Lancet Neurology*, vol. 5, no. 1, pp. 64-74.
- Billingsley, M.L. & Kincaid, R.L. 1997, "Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration", *Biochemical Journal*, vol. 323, no. 3, pp. 577-591.
- Bird, T.D. 2008, "Genetic Aspects of Alzheimer Disease", *Genetics in Medicine*, vol. 10, no. 4, pp. 231-239.
- Björkhem, I. & Meaney, S. 2004, "Brain cholesterol: long secret life behind a barrier", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 24, no. 5, pp. 806-815.
- Blennow, K. 2004, "CSF biomarkers for mild cognitive impairment", *Journal of Internal Medicine*, vol. 256, pp. 224-234.
- Blennow, K., de Leon, M.J. & Zetterberg, H. 2006, "Alzheimer's disease", *Lancet*, vol. 368, pp. 387-403.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M. & Zetterberg, H. 2010, "Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease.", *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, pp. 131-144.

Bibliografía

- Blennow, K., Wallin, A., Agren, H., Spenger, C., Siegfried, J. & Vanmechelen, E. 1995, "tau protein in cerebrospinal fluid: ¿a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease?", *Molecular & Chemical Neuropathology*, vol. 26, pp. 231-245.
- Boyle, P.A., Buchman, A.S., Wilson, R.S., Leurgans, S.E. & Bennett, D.A. 2009, "Association of Muscle Strength with the Risk of Alzheimer's Disease and the Rate of Cognitive Decline in Community-Dwelling Older Persons", *Archives of Neurology*, vol. 66, no. 11, pp. 1339-1344.
- Brawley, L.R., Rejeski, W.J. & King, A.C. 2003, "Promoting physical activity for older adults: the challenges for changing behavior", *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 25, no. 2, pp. 172-183.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K. & Arrighi, H.M. 2007, "Forecasting the global burden of Alzheimer's disease", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 3, no. 3, pp. 186-191.
- Buchman, A.S., Wilson, R.S., Bienias, J.L., Shah, R.C., Evans, D.A. & Bennett, D.A. 2005, "Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease", *Neurology*, vol. 65, no. 6, pp. 892-897.
- Buitrago, F., Cañón-Barroso, L., Díaz-Herrera, N., Cruces-Muro, E., Escobar-Fernández, M. & Serrano-Arias, J.M. 2007, "Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo", *Revista Española de Cardiología*, vol. 60, no. 2, pp. 139-147.
- Buman, M.P., Hekler, E.B., Haskell, W.L., Pruitt, L., Conway, T.L., Cain, K.L., Sallis, J.F., Saelens, B.E., Frank, L.D. & King, A.C. 2010, "Objective light-intensity physical activity associations with rated health in older adults", *American Journal of Epidemiology*, vol. 172, no. 10, pp. 1155-1165.
- Buratti, L., Balestrini, S., Altamura, C., Viticchi, G., Falsetti, L., Luzzi, S., Provinciali, L., Vernieri, F. & Silvestrini, M. 2015, "Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.", *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 45, no. 3, pp. 883-890.
- Burns, J.M., Johnson, D.K., Watts, A., Swerdlow, R.H. & Brooks, W.M. 2010, "Lean Mass is Reduced in Early Alzheimer's Disease and Associated with Brain Atrophy", *Archives of Neurology*, vol. 67, no. 4, pp. 428-433.
- Businaro, R., Ippoliti, F., Ricci, S., Canitano, N. & Fuso, A. 2012, "Alzheimer's Disease Promotion by Obesity: Induced Mechanisms—Molecular Links and Perspectives", *Current Gerontology and Geriatrics Research*, vol. 2012.

C

- Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Montes-Martinez, A. & Takkouche, B. 2006, "Education and dementia: a meta-analytic study", *Neuroepidemiology*, vol. 26, no. 4, pp. 226-232.
- Cai, Z., Xiao, M., Chang, L. & Yan, L.J. 2015, "Role of insulin resistance in Alzheimer's disease", *Metabolic Brain Disease*, vol. 30, no. 4, pp. 839-851.
- Calderón, J.V., Muñoz, E.G. & Quintanar, M.A. 2013, "Estrés oxidativo y diabetes mellitus", *Revista de educación bioquímica*, vol. 32, no. 2.
- Carter, C.L., Resnick, E.M., Mallampalli, M. & Kalbarczyk, A. 2012, "Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research", *Journal of Women'S Health*, vol. 21, no. 10, pp. 1018-1023.
- Caselli, R.J., Reiman, E.M., Locke, D.E., Hutton, M.L., Hentz, J.G., Hoffman-Snyder, C., Woodruff, B.K., Alexander, G.E. & Osborne, D. 2007, "Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein E epsilon4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment", *Archives of Neurology*, vol. 64, no. 9, pp. 1306-1311.
- Caselli, R.J., Reiman, E.M., Osborne, D., Hentz, J.G., Baxter, L.C., Hernandez, J.L. & Alexander, G.G. 2004, "Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele", *Neurology*, vol. 62, no. 11, pp. 1990-1995.

- Cataldo, J.K., Prochaska, J.J. & Glantz, S.A. 2010, "Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation", *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 19, no. 2, pp. 465-480.
- Cavalcante, B.R., Germano-Soares, A.H., Gerage, A.M., Leicht, A., Tassitano, R.M., Bortolotti, H., de Mello Franco, F.G., Wolosker, N., Cucato, G.G. & Ritti-Dias, R.M. 2018, "Association between physical activity and walking capacity with cognitive function in peripheral artery disease patients", *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 55, no. 5, pp. 672-678.
- Chang, P.Y., Chien, L.N., Lin, Y.F., Wu, M.S., Chiu, W.T. & Chiou, H.Y. 2016, "Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease", *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 30, pp. e4203.
- Chang, W.S., Won, K.H., Lee, J.Y., Kim, E.T. & Kweon, H.J. 2012, "The Relationship between Obesity and the High Probability of Dementia Based on the Body Mass Index and Waist Circumference", *Korean Journal of Family Medicine*, vol. 33, no. 1, pp. 17-24.
- Chen, K.Y. & Bassett, D.R.J. 2005, "The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future", *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 37, pp. S490-S500.
- Chen, K.Y., Janz, K.F., Zhu, W. & Brychta, R.J. 2012, "Redefining the roles of sensors in objective physical activity monitoring", *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 44, pp. S13-S23.
- Chen, W., Zhang, X. & Huang, W.J. 2016, "Role of physical exercise in Alzheimer's disease", *Biomedical Reports*, vol. 4, no. 4, pp. 403-407.
- Choi, B., Schnall, P.L., Yang, H., Dobson, M., Landsbergis, P., Israel, L., Karasek, R. & Baker, D. 2010, "Sedentary work, low physical job demand, and obesity in US workers", *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 53, no. 11, pp. 1088-1101.
- Chumlea, W.C., Guo, S.S., Zeller, C.M., Reo, N.V. & Siervogel, R.M. 1999, "Total body water data for white adults 18 to 64 years of age: The Fels Longitudinal Study", *Kidney International*, vol. 56, no. 1, pp. 244-252.
- Churchill, J.D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R.A., Kramer, A.F. & Greenough, W.T. 2002, "Exercise, experience and the aging brain", *Neurobiology of Aging*, vol. 23, no. 5, pp. 941-955.
- Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Scalf, P.E., Kim, J.S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D.X., Hu, L. & Kramer, A.F. 2006, "Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans", *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 61, no. 11, pp. 1166-1170.
- Colley, R.C., Garriguet, D., Janssen, I., Craig, C.L., Clarke, J. & Tremblay, M.S. 2011, "Physical activity of Canadian adults: Accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey", *Health Reports*, vol. 22, no. 1, pp. 7-14.
- Contador, I., Bermejo-Pareja, F., Pablos, D.L., Villarejo, A. & Benito-León, J. 2017a, "High education accelerates cognitive decline in dementia: A brief report from the population-based NEDICES cohort", *Dementia e Neuropsychologia*, vol. 11, no. 3, pp. 297-300.
- Contador, I., Stern, Y., Bermejo-Pareja, F., Sanchez-Ferro, A. & Benito-Leon, J. 2017b, "Is Educational Attainment Associated with Increased Risk of Mortality in People with Dementia? A Population-based Study", *Current Alzheimer Research*, vol. 14, no. 5, pp. 571-576.
- Copeland, J.L. & Eslinger, D.W. 2009, "Accelerometer assessment of physical activity in active, healthy older adults", *Journal of Aging and Physical Activity*, vol. 17, no. 1, pp. 17-30.
- Cotman, C.W. & Engesser-Cesar, C. 2002, "Exercise enhances and protects brain function", *Exercise and Sport Sciences Reviews*, vol. 30, no. 2, pp. 75-79.
- Cummings, J. & Fox, N. 2017, "Defining Disease Modifying Therapy for Alzheimer's Disease", *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, vol. 4, no. 2, pp. 109-115.

D

- D'Agostino, R.B., Grundy, S., Sullivan, L.M. & Wilson, P. 2001, "Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation", *JAMA*, vol. 286, no. 2, pp. 180-7.
- Damoiseaux, J.S., Seeley, W.W., Zhou, J., Shirer, W.R., Coppola, G., Karydas, A., Rosen, H.J., Miller, B.L., Kramer, J.H. & Greicius, M.D. 2012, "Gender Modulates the APOE ϵ 4 Effect in Healthy Older Adults: Convergent Evidence from Functional Brain Connectivity and Spinal Fluid Tau Levels", *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 24, pp. 8254-8262.
- Dawber, T.R., Meadors, G.F. & Moore, F.E.J. 1951, "Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study", *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, vol. 41, no. 3, pp. 279-286.
- De Bruijn, R.F.A.G. & Ikram, M.A. 2014, "Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease", *BMC Medicine*, vol. 12, pp. 130.
- De la Monte, S.M. 2014, "Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review", *European Neuropsychopharmacology*, vol. 24, no. 12, pp. 1954-1960.
- De la Monte, S.M. 2017, "Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer's Disease", *Drugs*, vol. 77, no. 1, pp. 47-65.
- De la Monte, S.M. & Wands, J.R. 2008, "Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 2, no. 6, pp. 1101-1113.
- De la Torre, J.C. 2004, "Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics", *The Lancet Neurology*, vol. 3, no. 3, pp. 184-190.
- De Leon, M.J., Pirraglia, E., Osorio, R.S., Glodzik, L., Saint-Louis, L., Kim, H.J., Fortea, J., Fossati, S., Laska, E., Siegel, C., Butler, T., Li, Y., Rusinek, H., Zetterberg, H. & Blennow, K. 2018, "The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid A β 42 and tau in preclinical Alzheimer's disease", *PLoS One*, vol. 13, no. 2, pp. e0191240.
- De Nazareth, A.M. 2017, "Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease", *Dementia e Neuropsychologia*, vol. 11, no. 2, pp. 105-113.
- De Souza, F.C., Nahas, S., Bertasso, P.A., Ferreti, A. & Bertoldo, T.R. 2017, "Influence of cut-points to measure and classify the physical activity level of older adults", *Journal of Physical Education*, vol. 28, pp. 2813.
- Defina, L.F., Willis, B.L., Radford, N.B., Gao, A., Leonard, D., Haskell, W.L., Weiner, M.F. & Berry, J.D. 2013, "The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: a cohort study", *Annals of Internal Medicine*, vol. 158, no. 3, pp. 162-168.
- Di, J., Cohen, L.S., Corbo, C.P., Phillips, G.R., El Idrissi, A. & Alonso, A.D. 2016, "Abnormal tau induces cognitive impairment through two different mechanisms: synaptic dysfunction and neuronal loss", *Scientific Reports*, vol. 6.
- Di Marco, L.Y., Venneri, A., Farkas, E., Evans, P.C., Marzo, A. & Frangi, A.F. 2015, "Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease—A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles.", *Neurobiology of Disease*, vol. 82, pp. 593-606.
- Díaz, A.G., Basurto, L., Vega, S., Saucedo, R., Hernández, M., Zárate, A., Gonzalez, E.A., Córdoba, N., Sánchez, L.A. & García, E. 2016, "Evaluación del tejido adiposo visceral y de la concentración de lípidos en mujeres pre y posmenopáusicas", *Ginecología y Obstetricia de México*, vol. 84, no. 5, pp. 294-300.
- Díaz-Mardomingo, M.D.C., García-Herranz, S., Rodríguez-Fernández, R., Venero, C. & Peraita, H. 2017, "Problems in Classifying Mild Cognitive Impairment (MCI): One or Multiple Syndromes?", *Brain Sciences*, vol. 7, no. 9, pp. 111.
- Donaldson, K.E., Carpenter, W.H., Toth, M.J., Goran, M.I., Newhouse, P. & Poehlman, E.T. 1996, "No evidence for a higher resting metabolic rate in noninstitutionalized Alzheimer's disease patients", *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 44, no. 10, pp. 1232-1234.

- Doody, R.S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., He, F., Sun, X., Thomas, R.G., Aisen, P.S., Siemers, E., Sethuraman, G. & Mohs, R. 2013, "A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease", *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 4, pp. 341-350.
- Dorey, A., Perret-Liaudet, A., Tholance, Y., Fourier, A. & Quadrio, I. 2015, "Cerebrospinal Fluid A β 40 Improves the Interpretation of A β 42 Concentration for Diagnosing Alzheimer's Disease", *Frontiers in Neurology*, vol. 6, pp. 247.
- Dougherty, R.J., Schultz, S.A., Boots, E.A., Ellingson, L.D., Meyer, J.D., Van Riper, S., Stegner, A.J., Edwards, D.F., Oh, J.M., Einerson, J., Korcarz, C.E., Kosciak, R.L., Dowling, M.N., Gallagher, C.L., Carlsson, C.M., Rowley, H.A., Bendlin, B.B., Asthana, S., Hermann, B.P., Sager, M.A., Stein, J.H., Johnson, S.C., Okonkwo, O.C. & Cook, D.B. 2017, "Relationships between cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and episodic memory in a population at risk for Alzheimer's disease", *Brain and Behavior*, vol. 7, no. 3, pp. e00625.
- Duits, F.H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., Molinuevo, J.L., Stomrud, E., Farotti, L., Ramakers, I.H.G.B., Tsolaki, M., Skarsgård, C., Åstrand, R., Wallin, A., Vyhnaelek, M., Holmber-Clausen, M., Forlenza, O.V., Ghezzi, L., Ingelsson, M., Hoff, E.I., Roks, G., de Mendonça, A., Papma, J.M., Izaguirre, A., Taga, M., Struyfs, H., Alcolea, D.A., Frölich, L., Balasa, M., Minthon, L., Twisk, J.W.R., Persson, S., Zetterberg, H., van der Flier, W.M., Teunissen, C.E., Scheltens, P. & Blennow, K. 2016, "Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 12, no. 2, pp. 154-163.
- Dumurgier, J., Schraen, S., Gabelle, A., Vercauysse, O., Bombois, S., Laplanche, J.L., Peoc'h, K., Sablonnière, B., Kastanenka, K.V., Delaby, C., Pasquier, F., Touchon, J., Hugon, J., Paquet, C. & Lehmann, S. 2015, "Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study.", *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 7, no. 1, pp. 30.
- Dunckley, T., Beach, T.G., Ramsey, K.E., Grover, A., Mastroeni, D., Walker, D.G., LaFleur, B.J., Coon, K.D., Brown, K.M., Caselli, R., Kukull, W., Higdon, R., McKeel, D., Morris, J.C., Hulette, C., Schmechel, D., Reiman, E.M., Rogers, J. & Stephan, D.A. 2006, "Gene expression correlates of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease", *Neurobiology of Aging*, vol. 27, no. 10, pp. 1359-1371.
- Durazzo, T.C., Mattsson, N. & Weiner, M.W. 2014, "Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 10, no. 3, pp. 112-14.

E

- Ebrahimi, K., Majdi, A., Baghaiee, B., Hosseini, S.H. & Sadigh-Eteghad, S. 2017, "Physical activity and beta-amyloid pathology in Alzheimer's disease: A sound mind in a sound body", *EXCLI Journal*, vol. 16, pp. 959-972.
- Edmonds, E.C., Delano-Wood, L., Clark, L.R., Jak, A.J., Nation, D.A., McDonald, C.R., Libon, D.J., Au, R., Galasko, D., Salmon, D.P. & Bondi, M.W. 2015, "Susceptibility of the conventional criteria for MCI to false positive diagnostic errors", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 11, no. 4, pp. 415-424.
- Elahi, F.M. & Miller, B.L. 2017, "A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia", *Nature Reviews Neurology*, vol. 13, no. 8, pp. 457-476.
- Elias-Sonnenschein, L.S., Viechtbauer, W., Ramakers, I.H., Verhey, F.R. & Visser, P.J. 2011, "Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis", *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 82, no. 10, pp. 1149-1156.
- Enache, D., Solomon, A., Cavallin, L., Kåreholt, I., Kramberger, M.G., Aarsland, D., Kivipelto, M., Eriksdotter, M., Winblad, B. & Jelic, V. 2016, "CAIDE Dementia Risk Score and biomarkers of neurodegeneration in memory clinic patients without dementia", *Neurobiology of Aging*, vol. 42, pp. 124-131.
- Eppig, J., Wambach, D., Nieves, C., Price, C.C., Lamar, M., Delano-Wood, L., Giovannetti, T., Bettcher, B.M., Penney, D.L., Swenson, R., Lippa, C., Kabasakalian, A., Bondi, M.W. & Libon, D.J. 2012, "Dysexecutive Functioning in Mild Cognitive Impairment: Derailment in Temporal Gradients", *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 18, no. 1, pp. 20-28.

Bibliografía

- Erickson, K.I., Leckie, R.L. & Weinstein, A.M. 2014, "Physical activity, fitness, and gray matter volume", *Neurobiology of Aging*, vol. 35, no. 2, pp. S20-S28.
- Esquirol, J.E.D. 1838, *Des maladies mentales, considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal*, Paris.
- European Medicines Agency 2018, *Alzheimer Disease*. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=Alzheimer+Disease&treeNumber=¤tCategory=Alzheimer+Disease&searchGenericType=generics [2018, Marzo/19].
- Eustat - Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística (Gobierno Vasco) 2014, *Proyecciones de población 2014-2016*. Available: http://www.eustat.es/estadisticas/tema_163/opt_0/ti_Proyecciones_de_poblacion/temas.html#axzz2xAmmitO. [2018, Marzo/10].
- Evered, L., Silbert, B., Scott, D.A., Ames, D., Maruff, P. & Blennow, K. 2016, "Cerebrospinal Fluid Biomarker for Alzheimer Disease Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction", *Anesthesiology*, vol. 124, no. 2, pp. 353-361.
- Ewers, M., Schmitz, S., Hansson, O., Walsh, C., Fitzpatrick, A., Bennett, D., Minthon, L., Trojanowski, J.Q., Shaw, L.M., Faluyi, Y.O., Vellas, B., Dubois, B., Blennow, K., Buerger, K., Teipel, S.J., Weiner, M. & Hampel, H. 2012, "Body mass index is associated with biological CSF markers of core brain pathology of Alzheimer's disease", *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 8, pp. 1599-1608.
- Exalto, L.G., Quesenberry, C.P., Barnes, D., Kivipelto, M., Biessels, G.J. & Whitmer, R.A. 2014, "Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 10, no. 5, pp. 562-570.

F

- Fabregate, M., Sabán, J., Largo, E. & Coca, D. 2012, "Introducción al riesgo cardiovascular. Estudio Framingham." in *Control global del riesgo cardiometabólico.*, ed. J. Sabán, Ediciones Díaz de Santos edn, Madrid, pp. 849.
- Fagan, A.M., Roe, C.M., Xiong, C., Mintun, M.A., Morris, J.C. & Holtzman, M. 2007, "Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid42 ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults.", *Archives of Neurology*, vol. 64, pp. 343-349.
- Falciglia, M., Freyberg, R.W., Almenoff, P.L., D'Alessio, D.A. & Render, M.L. 2009, "Hyperglycemia-Related Mortality in Critically Ill Patients Varies with Admission Diagnosis", *Critical Care Medicina*, vol. 37, no. 12, pp. 3001-3009.
- Falck, R.S., Davis, J.C. & Liu-Ambrose, T. 2017, "What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review", vol. 51, no. 10, pp. 800-811.
- 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 murabitolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis.", *JAMA*, vol. 278, no. 16, pp. 1349-1356.
- Fawver, J.N., Ghiwot, Y., Koola, C., Carrera, W., Rodriguez-Rivera, J., Hernandez, C., Dineley, K.T., Kong, Y., Li, J., Jhamandas, J., Perry, G. & Murray, I.V. 2014, "Islet amyloid polypeptide (IAPP): a second amyloid in Alzheimer's disease", *Current Alzheimer Research*, vol. 11, no. 10, pp. 928-940.
- Feldman, H.H., Doody, R.S., Kivipelto, M., Sparks, D.L., Waters, D.D., Jones, R.W., Schwam, E., Schindler, R., Hey-Hadavi, J., DeMicco, D.A. & Breazna, A. 2010, "Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe", *Neurology*, vol. 74, no. 12, pp. 956-964.
- Fernández-Ballesteros, R. & Diez, J. 2001, *Libro blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines*, Editorial Médica Panamericana, Madrid.

- Fewlass, D.C., Noboa, K., Pi-Sunyer, F.X., Johnston, J.M., Yan, S.D. & Tezapsidis, N. 2004, "Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Abeta", *The FASEB Journal*, vol. 18, no. 15, pp. 1870-1878.
- Firdous, S. 2014, "Correlation of CRP, fasting serum triglycerides and obesity as cardiovascular risk factors", *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, vol. 24, no. 5, pp. 308-313.
- Fitzpatrick, A.L., Kuller, L.H., Lopez, O.L., Diehr, P., O'Meara, E.S., W.T. Longstreth, W.T. & Luchsinge, J.A. 2009, "Mid- and Late-Life Obesity: Risk of Dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study", *Archives of Neurology*, vol. 66, no. 3, pp. 336-342.
- Floyd, R.A., Towner, R.A., He, T., Hensley, K. & Maples, K.R. 2011, "Translational research involving oxidative stress and diseases of aging", *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 51, pp. 931-941.
- Formichi, P., Battisti, C., Radi, E. & Federico, A. 2006, "Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease", *Journal of Cellular Physiology*, vol. 208, pp. 39-46.
- Fragala, M.S., Clark, M.H., Walsh, S.J., Kleppinger, A., Judge, J.O., Kuchel, A. & Kenny, A.M. 2012, "Gender Differences in Anthropometric Predictors of Physical Performance in Older Adults", *Gender Medicine*, vol. 9, no. 6, pp. 445-456.
- Framingham Heart Study 2017. *A project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University*. Available: <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/about-spanish.php> [2017, Mayo/04].
- Franzblau, M., Gonzales-Portillo, C., Gonzales-Portillo, G.S., Diamandis, T., Borlongan, M.C., Tajiri, N. & Borlongan, C.V. 2013, "Vascular Damage: A Persisting Pathology Common to Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury", *Medical Hypotheses*, vol. 81, no. 5.
- Freedson, P.S., Melanson, E. & Sirard, J. 1998, "Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer", *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 30, no. 5, pp. 777-781.
- Friedman, S.D., Baker, L.D., Borson, S., Jensen, J.E., Barsness, S.M., Craft, S., Merriam, G.R., Otto, R.K., Novotny, E.J. & Vitiello, M.V. 2013, "Growth Hormone-Releasing Hormone Effects on Brain γ -Aminobutyric Acid Levels in Mild Cognitive Impairment and Healthy Aging", *JAMA Neurology*, vol. 70, no. 7, pp. 883-890.
- Frisard, M. & Ravussin, E. 2006, "Energy metabolism and oxidative stress", *Endocrine*, vol. 29, pp. 27-32.

G

- Gando, Y., Yamamoto, K., Murakami, H., Ohmori, Y., Kawakami, R., Sanada, K., Higuchi, M., Tabata, I. & Miyachi, M. 2010 "Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults", *Hypertension* vol. 56, no. 3, pp. 540-546.
- Gao, Y., Xie, X., Wang, S.X., Li, H., Tang, H.Z., Zhang, J. & Yao, H. 2017, "Effects of sedentary occupations on type 2 diabetes and hypertension in different ethnic groups in North West China", *Diabetes and Vascular Disease Research*, vol. 14, no. 4, pp. 372-375.
- Garatachea, N., Torres, G. & Gonzalez, J. 2010, "Physical activity and energy expenditure measurements using accelerometers in older adults", *Nutrición hospitalaria: órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, vol. 25, no. 2, pp. 224-230.
- García, N., Moreno, R.M. & García, J.A. 2017, "Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática", *Revista de neurología*, vol. 65, no. 12, pp. 529-538.
- Gasparini, L., Gouras, G.K., Wang, R., Gross, R.S., Beal, M.F., Greengard, P. & Xu, H. 2001, "Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling", *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 8, pp. 2561-2570.

Bibliografía

- Gasquoine, P.G. 2018, "Effects of physical activity on delayed memory measures in randomized controlled trials with nonclinical older, mild cognitive impairment, and dementia participants", *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 6, pp. 1-13.
- Glodzik, L., Rusinek, H., Brys, M., Tsui, W.H., Switalski, R., Mosconi, L., Mistur, R., Pirraglia, E., de Santi, S., Li, Y., Goldowsky, A. & de Leon, M.J. 2011, "Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 31, no. 2, pp. 671-679.
- Gomez-Tortosa, E., Barquero, M.S., Baron, M., Sainz, M.J., Manzano, S., Payno, M. & Jimenez-Escrig, A. 2007, "ariability of age at onset in siblings with familial Alzheimer disease", *Archives of Neurology*, vol. 64, no. 12, pp. 1743-1748.
- Gottesman, R.F., Schneider, A.L., Zhou, Y., Coresh, J., Green, E., Gupta, N., Knopman, D.S., Mintz, A., Rahmim, A., Sharrett, A.R., Wagenknecht, L.E., Wong, D.F. & Mosley, T.H. 2017, "Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition", *JAMA*, vol. 317, no. 14, pp. 1443-1450.
- Green, R.C., Cupples, L.A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W.A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P.A., Friedland, R.P., Bachman, D. & Farrer, L. 2003, "Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study", *Archives of Neurology*, vol. 60, no. 5, pp. 753-759.
- Green, R.C., Schneider, L.S., Amato, D.A., Beelen, A.P., Wilcock, G., Swabb, E.A. & Zavitz, K.H. 2009, "Effect of Tarenfluril on Cognitive Decline and Activities of Daily Living in Patients With Mild Alzheimer Disease", *JAMA*, vol. 302, no. 23, pp. 2557-2564.
- Gross, A.L., Lu, H., Meoni, L., Gallo, J.J., Schrack, J.A. & Sharrett, A.R. 2017, "Physical Activity in Midlife is not Associated with Cognitive Health in Later Life Among Cognitively Normal Older Adults", *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 59, no. 4, pp. 1349-1358.
- Gu, L. & Guo, Z. 2013, "Alzheimer's A β 40 and A β 42 peptides form interlaced amyloid fibrils", *Journal of Neurochemistry*, vol. 126, pp. 305-311.
- 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*, vol. 65, no. 6, pp. 551-558.
- Guerreiro, R. & Bras, J. 2015, "The age factor in Alzheimer's disease", *Genome Medicine*, vol. 7, pp. 106.
- Gupta, A., Preis, S.R., Beiser, A., Devine, S., Hanke, L., Seshadri, S., Wolf, P.A. & Au, R. 2015, "Mid-life Cardiovascular Risk Impacts Memory Function: The Framingham Offspring Study", *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, vol. 29, no. 2, pp. 117-123.
- Gustafson, D., Skoog, I., Rosengren, L., Zetterberg, H. & Blennow, K. 2007, "Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women", *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 78, no. 5, pp. 461-464.

H

- Habchi, J., Arosio, P., Perni, M., Costa, A.R., Yagi-Utsumi, M., Joshi, P., Chia, S., Cohen, S.I., Müller, M.B., Linse, S., Nollen, E.A., Dobson, C.M., Knowles, T.P. & Vendruscolo, M. 2016, "An anticancer drug suppresses the primary nucleation reaction that initiates the production of the toxic A β 42 aggregates linked with Alzheimer's disease", *Science Advances*, vol. 2, no. 2, pp. e1501244.
- Hardy, J.A. & Higgins, G.A. 1992, "Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis", *Science*, vol. 256, no. 5054, pp. 184-185.

- Hart, T.L., Swartz, A.M., Cashin, S.E. & Strath, S.J. 2011, "How many days of monitoring predict physical activity and sedentary behaviour in older adults?", *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*, vol. 8, pp. 62.
- Hayden, K.M., Zandi, P.P., West, N.A., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Corcoran, C., Breitner, J.C.S. & Welsh-Bohmer, K.A. 2009, "Effects of Family History and APOE ϵ 4 Status on Cognitive Decline in the Absence of AD: The Cache County Study", *Archives of Neurology*, vol. 66, no. 11, pp. 1378-1383.
- Hayes, S.M., Hayes, J.P., Cadden, M. & Verfaellie, M. 2013, "A review of cardiorespiratory fitness-related neuroplasticity in the aging brain", *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 5, pp. 31.
- Head, D., Bugg, J.M., Goate, A.M., Fagan, A.M., Mintun, M.A., Benzinger, T., Holtzman, D.M. & Morris, J.C. 2012, "Exercise engagement as a moderator of APOE effects on amyloid deposition", *Archives of Neurology*, vol. 69, no. 5, pp. 636-643.
- Hebert, L.E., Scherr, P.A., Bienias, J.L., Bennett, D.A. & Evans, D.A. 2003, "Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census", *Archives of Neurology*, vol. 60, no. 8, pp. 1119-1122.
- 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*, vol. 80, no. 19, pp. 1778-1783.
- Hendelman, D., Miller, K., Baggett, C., Debold, E. & Freedson, P. 2000, "Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field", *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 32, no. 9, pp. S442-449.
- Hepner, F.L., Ransohoff, R.M. & Becher, B. 2015, "Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease", *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 16, pp. 358-372.
- Hesse, C., Rosengren, L., Andreasen, N., Davidsson, P., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E. & Blennow, K. 2001, "Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke", *Neuroscience Letters*, vol. 297, pp. 187-190.
- Hesseberg, K., Bentzen, H., Ranhoff, A.H., Engedal, K. & Bergland, A. 2016, "Physical fitness in older people with mild cognitive impairment and dementia.", *Journal of Aging and Physical Activity*, vol. 24, pp. 92-100.
- Hickman, R.A., Faustin, A. & Wisniewski, T. 2016, "Alzheimer Disease and its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers and the Urgent Need for Therapeutics", *Neurologic Clinics*, vol. 34, no. 4, pp. 941-953.
- Hildebrand, M., Van Hees, V.T., Hansen, B.H. & Ekelund, U. 2014, "Age group comparability of raw accelerometer output from wrist- and hip-worn monitors", *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 46, pp. 1816-1824.
- Hohman, T.J., Samuels, L.R., Liu, D., Gifford, K.A., Mukherjee, S., Benson, E.M., Abel, T., Ruberg, F.L. & Jefferson, A.L. 2015, "Stroke risk interacts with Alzheimer's disease biomarkers on brain aging outcomes", *Neurobiology of Aging*, vol. 36, no. 9, pp. 2501-2508.
- Hollamby, A., Davelaar, E.J. & Cadar, D. 2017, "Increased Physical Fitness Is Associated with Higher Executive Functioning in People with Dementia", *Frontiers in Public Health*, vol. 5, pp. 346.
- Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., Jones, R.W., Bullock, R., Love, S., Neal, J.W., Zotova, E. & Nicoll, J.A. 2008, "Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial", *Lancet*, vol. 372, no. 9634, pp. 216-223.
- Honea, R.A., Vidoni, E.D., Swerdlow, R.H. & Burns, J.M. 2012, "Maternal Family History is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers", *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 31, no. 3, pp. 659-668.
- Hyman, B.T., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Carrillo, M.C., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., Nelson, P.T., Schneider, J.A., Thal, D.R., Thies, B., Trojanowski, J.Q., Vinters, H.V. & Montine, T.J. 2012, "National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 8, no. 1, pp. 1-13.

International Diabetes Federation. 2006. *IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*. Available: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome> [2017, Marzo/24].

J

- Jack, C.R., 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. 2013a, "Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers", *The Lancet Neurology*, vol. 12, no. 2, pp. 207-216.
- Jack, C.R., Lowe, V.J., Weigand, S.D., Wiste, H.J., Senjem, M.L., Knopman, D.S., Shiung, M.M., Gunter, J.L., Boeve, B.F., Kemp, B.J., Weiner, M., Petersen, R.C. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2009, "Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease", *Brain*, vol. 132, no. 5, pp. 1355-365.
- Jack, C.R., Wiste, H.J., Lesnick, T.G., Weigand, S.D., Knopman, D.S., Vemuri, P., Pankratz, V.S., Senjem, M.L., Gunter, J.L., Mielke, M.M., Lowe, V.J., Boeve, B.F. & Petersen, R.C. 2013b, "Brain β -amyloid load approaches a plateau", *Neurology*, vol. 80, no. 10, pp. 890-896.
- Jack, C.R., Wiste, H.J., Weigand, S.D., Knopman, D.S., Lowe, V., Vemuri, P., Mielke, M.M., Jones, D.T., Senjem, M.L., Gunter, J.L., Gregg, B.E., Pankratz, V.S. & Petersen, R.C. 2013c, "Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity", *Neurology*, vol. 81, no. 20, pp. 1732-1740.
- Jack, C.R., 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*, vol. 72, no. 5, pp. 511-519.
- Jacka, F.N., Cherbuin, N., Anstey, K.J., Sachdev, P. & Butterworth, P. 2015, "Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation", *BMC Medicine*, vol. 13, pp. 215.
- Jagust, W.J. 2017, "Neural activity revealed with fmri is related to beta-amyloid and tau deposition in healthy aging", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 13, no. 7, pp. 1215-1216.
- 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*, vol. 3, no. 3, pp. 154-65.
- Janota, C., Lemere, C.A. & Brito, M.A. 2016, "Dissecting the Contribution of Vascular Alterations and Aging to Alzheimer's Disease", *Molecular Neurobiology*, vol. 53, no. 6, pp. 3793-3811.
- Janssen, I., Heymsfield, S.B., Wang, Z. & Ross, R. 2000, "Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr", *American Physiological Society*, vol. 89, pp. 81-88.
- Jaunmuktane, Z., Quaegebeur, A., Taipa, R., Viana-Baptista, M., Barbosa, R., Koriath, C., Sciot, R., Mead, S. & Brandner, S. 2018, "Evidence of amyloid- β cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery", *Acta Neuropathologica*, pp. 1-9.
- Jefferson, A.L., Beiser, A.S., Himali, J.J., Seshadri, S., O'Donnell, C.J., Manning, W.J., Wolf, P.A., Au, R. & Benjamin, E.J. 2015a, "Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study", *Circulation*, vol. 131, no. 15, pp. 1333-1339.

- Jefferson, A.L., Hohman, T.J., Liu, D., Haj-Hassan, S., Gifford, K.A., Benson, E.M., Skinner, J.S., Lu, Z., Sparling, J., Sumner, E.C., Bell, S. & Ruberg, F.L. 2015b, "Adverse vascular risk is related to cognitive decline in older adults", *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 44, no. 4, pp. 1361-1372.
- Jochemsen, H.M., Muller, M., van der Graaf, Y. & Geerlings, M. 2012, "APOE ϵ 4 differentially influences change in memory performance depending on age. The SMART-MR study", *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 4, pp. 832.
- Johnson, N.F., Kim, C., Clasey, J.L., Bailey, A. & Gold, B.T. 2012, "Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors", *Neuroimage*, vol. 59, no. 2, pp. 1514-1523.
- Jones, C.A., Ross, L., Surani, N., Dharamshi, N. & Karmali, K. 2015, "Framingham Ten-Year General Cardiovascular Disease Risk: Agreement between BMI-Based and Cholesterol-Based Estimates in a South Asian Convenience Sample", *PLoS One*, vol. 10, no. 3, pp. e0119183.
- Jones, C.J. & Rikli, R.E. 2002, "Measuring functional", *The Journal on Active Aging*, pp. 24-30.
- Jones, R.W., Lebec, J., Kahle-Wroblewski, K., Dell'Agnello, G., Bruno, G., Vellas, B., Argimon, J.M., Dodel, R., Haro, J.M., Wimo, A. & Reed, C. 2017, "Disease Progression in Mild Dementia due to Alzheimer Disease in an 18-Month Observational Study (GERAS): The Impact on Costs and Caregiver Outcomes", *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, vol. 7, no. 1, pp. 87-100.
- Jorgensen, N., Cabañas, M., Oliva, J., Rojas, J. & León, T. 2008, "The cost of informal care associated to incapacitating neurological disease having high prevalence in Spain", *Neurología*, vol. 23, no. 1, pp. 29-39.
- Jun, G., Ibrahim-Verbaas, C.A., Vronskaya, M., Lambert, J.C., Chung, J., Naj, A., Kunkle, B.W., Wang, L.S., Bis, J.C., Bellenguez, C., Harold, D., Lunetta, K.L., Destefano, A.L., Grenier-Boley, B., Sims, R., Beecham, G.W., Smith, A.V., Chouraki, V., Hamilton-Nelson, K.L., Ikram, M.A., Fievet, N., Denning, N., Martin, E.R., Schmidt, H., Kamatani, Y., Dunstan, M.L., Valladares, O., Laza, A.R., Zelenika, D., Ramirez, A., Foroud, T.M., Choi, S.H., Boland, A., Becker, T., Kukull, W.A., van der Lee, S.J., Pasquier, F., Cruchaga, C., Beekly, D., Fitzpatrick, A.L., Hanon, O., Gill, M., Barber, R., Gudnason, V., Campion, D., Love, S., Bennett, D.A., Amin, N., Berr, C., Tsolaki, M., Buxbaum, J.D., Lopez, O.L., Deramecourt, V., Fox, N.C., Cantwell, L.B., Tarraga, L., Dufouil, C., Hardy, J., Crane, P.K., Eiriksdottir, G., Hannequin, D., Clarke, R., Evans, D., Mosley, T.H.J., Letenneur, L., Brayne, C., Maier, W., De Jager, P., Emilsson, V., Dartigues, J.F., Hampel, H., Kambh, M.I., de Bruijn, R.F., Tzourio, C., Pastor, P., Larson, E.B., Rotter, J.I., O'Donovan, M.C., Montine, T.J., Nalls, M.A., Mead, S., Reiman, E.M., Jonsson, P.V., Holmes, C., St George-Hyslop, P.H., Boada, M., Passmore, P., Wendland, J.R., Schmidt, R., Morgan, K., Winslow, A.R., Powell, J.F., Carasquillo, M., Younkin, S.G., Jakobsdóttir, J., Kauwe, J.S., Wilhelmsen, K.C., Rujescu, D., Nöthen, M.M., Hofman, A., Jones, L., IGAP, C., Haines, J.L., Psaty, B.M., Van Broeckhoven, C., Holmans, P., Launer, L.J., Mayeux, R., Lathrop, M., Goate, A.M., Escott-Price, V., Seshadri, S., Pericak-Vance, M.A., Amouyel, P., Williams, J., van Duijn, C.M., Schellenberg, G.D. & Farrer, L.A. 2015, "A novel Alzheimer disease locus located near the gene encoding tau protein", *Molecular Psychiatry*, vol. 21, no. 1, pp. 108-117.

K

- Kamada, M., Shiroma, E.J., Harris, T.B. & Lee, I.M. 2016, "Comparison of physical activity assessed using hip- and wrist-worn accelerometers", *Gait Posture*, vol. 44, pp. 23-28.
- Kandimalla, R., Thirumalaab, V. & Reddy, H. 2017, "Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1863, no. 5, pp. 1078-1089.
- Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S.A., Weigand, S.D., Senjem, M.L., Ivnik, R.J., Preboske, G.M., Roberts, R., Geda, Y.E., Boeve, B., Knopman, D.S., Petersen, R.C. & Jack, C.R. 2012, "APOE modifies the association between A β load and cognition in cognitively normal older adults", *Neurology*, vol. 78, no. 4, pp. 232-240.
- Kaplan, G.A., Turrell, G., Lynch, J.W., Everson, S.A., Helkala, E. & Salonen, J.T. 2001, "Childhood socioeconomic position and cognitive function in adulthood", *International Journal of Epidemiology*, vol. 30, pp. 253-263.

Bibliografia

- Karlsson, I.K., Ploner, A., Song, C., Gatz, M., Pedersen, N.L. & Hägg, S. 2017, "Genetic susceptibility to cardiovascular disease and risk of dementia", *Translational Psychiatry*, vol. 7, no. 5, pp. e1142.
- Keys, A., Taylor, H.L. & Grande, F. 1973, "Basal metabolism and age of adult man", *Metabolism*, vol. 22, pp. 579-587.
- Kiraly, M.A. & Kiraly, S.J. 2005, "The effect of exercise on hippocampal integrity: Review of recent research", *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, vol. 35, no. 1, pp. 75-89.
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., Helkala, E.L., Tuomilehto, J., Soininen, H. & Nissinen, A. 2005, "Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease", *Archives of Neurology*, vol. 62, no. 10, pp. 1556-1560.
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H. & Tuomilehto, J. 2006, "Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal, population-based study", *The Lancet Neurology*, vol. 5, pp. 735-741.
- Kleinridders, A., Ferris, H.A., Cai, W. & Kahn, C.R. 2014, "Insulin Action in Brain Regulates Systemic Metabolism and Brain Function", *Diabetes*, vol. 63, no. 7, pp. 2232-2243.
- Knopman, D.S., Edland, S.D., Cha, R.H., Petersen, R.C. & Rocca, W.A. 2007, "Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade", *Neurology*, vol. 69, no. 8, pp. 739-746.
- Kok, E., Haikonen, S., Luoto, T., Huhtala, H., Goebeler, S., Haapasalo, H. & Karhunen, P.J. 2009, "Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age", *Annals of Neurology*, vol. 65, no. 6, pp. 650-657.
- Koppel, J., Campagne, F., Vingtdeux, V., Dreses-Werringloer, U., Ewers, M., Rujescu, D., Hampel, H., Gordon, M.L., Christen, E., Chapuis, J., Greenwald, B.S., Davies, P. & Marambaud, P. 2011, "CALHM1 P86L Polymorphism Modulates CSF A β Levels in Cognitively Healthy Individuals at Risk for Alzheimer's Disease", *Molecular Medicine*, vol. 9, no. 10, pp. 974-9.
- Kuperstein, I., Broersen, K., Benilova, I., Rozanski, J., Jonckheere, W., Debulpaep, M., Vandersteen, A., Segers-Nolten, I., Van Der Werf, I.K., Subramaniam, V., Braeken, D., Callewaert, G., Bartic, C., D'Hooge, R., Martins, I.C., Rousseau, F., Schymkowitz, J. & De Strooper, B. 2010, "Neurotoxicity of Alzheimer's disease A β peptides is induced by small changes in the A β ₄₂ to A β ₄₀ ratio", *The EMBO Journal*, vol. 29, no. 19, pp. 3408-3420.
-
- L**
- LaClair, K.D., Manaye, K.F., Lee, D.L., Allard, J.S., Savonenko, A.V., Troncoso, J.C. & Wong, P.C. 2013, "Treatment with bexarotene, a compound that increases apolipoprotein-E, provides no cognitive benefit in mutant APP/PS1 mic", *Molecular Neurodegeneration*, vol. 8, no. 18.
- Langhammer, B. & Stanghelle, J.K. 2011, "Functional fitness in elderly Norwegians measured with the Senior Fitness Test", *Advances in Physiotherapy*, vol. 13, pp. 137-144.
- Lathe, R., Sapronova, A. & Kotelevtsev, Y. 2014, "Atherosclerosis and Alzheimer - diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature", *BMC Geriatrics*, vol. 14, no. 36.
- Launer, L.J., Ross, G.W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L.R. & Havlik, R.J. 2000, "Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study", *Neurobiology of Aging*, vol. 21, no. 1, pp. 49-55.
- Law, L.L., Rol, R.N., Schultz, S.A., Dougherty, R.J., Edwards, D.F., Kosciak, R.L., Gallagher, C.L., Carlsson, C.M., Bendlin, B.B., Zetterberg, H., Blennow, K., Asthana, S., Sager, M.A., Hermann, B.P., Johnson, S.C., Cook, D.B. & Okonkwo, O.C. 2018, "Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 10, pp. 188-195.

- Laws, K.R., Irvine, K. & Gale, T.M. 2016, "Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease", *World Journal of Psychiatry*, vol. 6, no. 1, pp. 54-65.
- Lebacqz, T., Ost, C., Bel, S., Brocatus, L., Teppers, E., Cuypers, K., Tafforeau, J. & De, K.A.A. 2016, "Physical activity and sedentary behavior in Belgium (BNFCS2014): design, methods and expected outcomes", *Archives of Public Health*, vol. 74, pp. 44.
- Lee, S., Kawachi, I., Berkman, L.F. & Grodstein, F. 2003, "Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function", *American Journal of Epidemiology*, vol. 157, pp. 712-720.
- Letenneur, L., Gillerona, V., Commenges, D., Helmera, C., Orgogozoa, J.M. & Dartigues, J.F. 1999, "Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project", *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 66, no. 2, pp. 177-183.
- Li, G., Larson, E.B., Sonnen, J.A., Shofer, J.B., Petrie, E.C., Schantz, A., Peskind, E.R., Raskind, M.A., Breitner, J.C. & Montine, T.J. 2007, "Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease", *Neurology*, vol. 69, no. 9, pp. 878-885.
- Li, G., Shofer, J.B., Kukull, W.A., Peskind, E.R., Tsuang, D.W., Breitner, J.C., McCormick, W., Bowen, J.D., Teri, L., Schellenberg, G.D. & Larson, E.B. 2005, "Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study", *Neurology*, vol. 65, no. 7, pp. 1045-1050.
- 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*, vol. 12, no. 1, pp. e0169650.
- Lin, F.C., Chuang, Y.S., Hsieh, H.M., Lee, T.C., Chiu, K.F., Liu, C.K. & Wu, M.T. 2015, "Early Statin Use and the Progression of Alzheimer Disease: A Total Population-Based Case-Control Study", *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 47, pp. e2143.
- Liu, C.C., Kanekiyo, T., Xu, H. & Bu, G. 2013, "Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy", *Nature Reviews Neurology*, vol. 9, no. 2, pp. 106-118.
- Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N., Lang, I.A., Ukoumunne, O.C. & Llewellyn, D.J. 2013, "Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review", *Epidemiology*, vol. 24, no. 4, pp. 479-489.
- Luchsinger, J.A., Biggs, M.L., Kizer, J.R., Barzilay, J., Fitzpatrick, A., Newman, A., Longstreth, W.T., Lopez, O., Siscovick, D. & Kuller, L. 2013, "Adiposity and cognitive decline in the cardiovascular health study", *Neuroepidemiology*, vol. 40, no. 4, pp. 274-281.
- Luchsinger, J.A. & Mayeux, R. 2004, "Dietary factors and Alzheimer's disease", *Lancet Neurology*, vol. 3, no. 10, pp. 579-587.
- Luchsinger, J.A., Patel, B., Tang, M.X., Schupf, N. & Mayeux, R. 2007, "Measures of adiposity and dementia risk in the elderly", *Archives of Neurology*, vol. 64, no. 3, pp. 392-398.

M

- Maas, A.H.E.M. & Appelman, Y.E.A. 2010, "Gender differences in coronary heart disease", *Netherlands Heart Journal*, vol. 18, no. 12, pp. 598-602.
- Mailey, E.L., White, S.M., Wójcicki, T.R., Szabo, A.N., Kramer, A.F. & McAuley, E. 2010, "Construct validation of a non-exercise measure of cardiorespiratory fitness in older adults", *BMC Public Health*, vol. 10, no. 59.
- Mandelkow, E.M. & Mandelkow, E. 1998, "Tau in Alzheimer's disease", *Trends in Cell Biology*, vol. 8, pp. 425-427.

Bibliografía

- Mar, J., Soto-Gordoa, M., Arrospide, A., Moreno-Izco, F. & Martínez-Lage, P. 2015, "Fitting the epidemiology and neuropathology of the early stages of Alzheimer's disease to prevent dementia", *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 7, no. 1, pp. 2.
- Marrugat, J., D'Agostino, R., Sullivan, L., Elosua, R., Wilson, P., Ordovás, J., Solanas, P., Córdón, F., Ramos, R., Sala, J., Masiá, R. & Kannel, W.B. 2003a, "An adaptation of the Framingham coronary risk function to Southern Europe Mediterranean areas", *Journal of Epidemiology & Community Health*, vol. 57, pp. 634-638.
- Marrugat, J., Solanas, P., D'Agostino, R., Sullivan, L., Ordovás, J., Córdón, F., Ramos, R., Sala, J., Masiá, R., Rohlf, I., Elosua, R. & Kannel, W.B. 2003b, "Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada", *Revista Española de Cardiología*, vol. 56, no. 3, pp. 253-61.
- Marrugat, J., Subirana, I., Comín, E., Cabezas, C., Vila, J., Elosua, R., Nam, B., Ramos, R., Sala, S., Solanas, P., Córdón, F., Gené-Badia, J. & D'Agostino, R. 2007, "Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study", *Journal of Epidemiology & Community Health*, vol. 61, no. 1, pp. 40-47.
- Martín, M. 2009, "Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica", *Psicogeriatría*, vol. 1, no. 2, pp. 101-114.
- Martínez, J.M., Guisado, R., Ocaña, F. & Salgado, F.J. 2014, "Modelos de estimación de riesgo cardiovascular y papel de enfermería en la prevención", *Enfermería en Cardiología*, vol. 21, no. 63, pp. 44-48.
- Maruyama, M., Arai, H., Sugita, M., Tanji, H., Higuchi, M., Okamura, N., Matsui, T., Higuchi, S., Matsushita, S., Yoshida, H. & Sasaki, H. 2001, "Cerebrospinal fluid amyloid beta (1-42) levels in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease", *Experimental Neurology*, vol. 172, no. 2, pp. 433-436.
- Matthews, C.E., Chen, K.Y., Freedson, P.S., Buchowski, M.S., Beech, B.M., Pate, R.R. & Troiano, R.P. 2008, "Amount of Time Spent in Sedentary Behaviors in the United States, 2003-2004", *American Journal of Epidemiology*, vol. 167, no. 7, pp. 875-881.
- Matthews, C.E., Hagströmer, M., Pober, D.M. & Bowles, H.R. 2012, "Best practices for using physical activity monitors in population-based research", *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 44, no. 1, pp. S68-S6.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.K., van der Flier, W.M., Blankenstein, M.A., Ewers, M., Rich, K., Kaiser, E., Verbeek, M., Tsolaki, M., Mulugeta, E., Rosén, E., Aarsland, D., Visser, P.J., Schröder, J., Marcusson, J., de Leon, M., Hampel, H., Scheltens, P., Pirtilä, T., Wallin, A., Jönhagen, M.E., Minthon, L., Winblad, B. & Blennow, K. 2009, "CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment", *JAMA*, vol. 302, no. 4, pp. 385-393.
- Memory and Aging Center 2018, *Familial Alzheimer's Disease*. Available: <https://memory.ucsf.edu/familial-alzheimer-disease> [2018, Abril/09].
- Miech, R.A., Breitner, J.C., Zandi, P.P., Khachaturian, A.S., Anthony, J.C. & Mayer, L. 2002, "Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: the Cache County Study", *Neurology*, vol. 58, pp. 209-218.
- Mielke, M.M., Vemuri, P. & Rocca, W.A. 2014, "Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences", *Clinical Epidemiology*, vol. 6, pp. 37-48.
- Milanović, Z., Pantelić, S., Trajković, N., Sporiš, G., Kostić, R. & James, N. 2013, "Age-related decrease in physical activity and functional fitness among elderly men and women", *Clinical Interventions in Aging*, vol. 8, pp. 549-556.
- Miller, N.E., Strath, S.J., Swartz, A.M. & Cashin, S.E. 2010, "Estimating absolute and relative physical activity intensity across age via accelerometry in adults", *Journal of Aging and Physical Activity*, vol. 18, no. 2, pp. 158-170.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. *Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea*. Available: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/indicadoresSalud.htm> [2017, Marzo/03].

- Miralbell, J., Soriano, J.J., López-Cancio, E., Arenillas, J.F., Dorado, L., Barrios, M., Cáceres, C., Alzamora, M.T., Torán, P., Pera, G., Dávalos, A. & Mataró, M. 2010, "Vascular Risk Factors and Cognitive Performance in Patients 50 to 65 Years-Old", *Neurología*, vol. 25, no. 7, pp. 422-429.
- Mondadori, C.R., de Quervain, D.J., Buchmann, A., Mustovic, H., Wollmer, M.A., Schmidt, C.F., Boesiger, P., Hock, C., Nitsch, R.M., Papassotiropoulos, A. & Henke, K. 2007, "Better memory and neural efficiency in young apolipoprotein E epsilon4 carriers", *Cerebral Cortex*, vol. 17, no. 8, pp. 1934-1947.
- Moonga, I., Niccolini, F., Wilson, H., Pagano, G. & Politis, M. 2017, "Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease", *European Journal of Neurology*, vol. 24, no. 9, pp. 1173-1182.
- Morris, M. 2009, "The role of nutrition in Alzheimer's disease: Epidemiological evidence", *European Journal of Neurology*, vol. 16, pp. 1-7.
- Mosconi, L., Rinne, J.O., Tsui, W.H., Murray, J., Li, Y., Glodzik, L., McHugh, P., Williams, S., Cummings, M., Pirraglia, E., Goldsmith, S.J., Vallabhajosula, S., Scheinin, N., Viljanen, T., Nägren, K. & de Leon, M.J. 2013, "Amyloid and metabolic PET imaging of cognitively normal adults with Alzheimer's parents", *Neurobiology of Aging*, vol. 34, no. 1, pp. 22-34.
- Moser, V.A. & Pike, C.J. 2017, "Obesity Accelerates Alzheimer-Related Pathology in APOE4 but not APOE3 Mice", *eNeuro*, vol. 4, no. 3.

N

- Nakamura, T., Shoji, M., Harigaya, Y., Watanabe, M., Hosoda, K., Cheung, T.T., Shaffer, L.M., Golde, T.E., Younkin, L.H., Younkin, S.G. & Hirai, S. 1994, "Amyloid beta protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early-onset Alzheimer's disease", *Annals of Neurology*, vol. 36, no. 6, pp. 903-911.
- 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*, vol. 81, no. 23, pp. 2024-2027.
- Nation, D.A., Edmonds, E.C., Bangen, K.J., Delano-Wood, L., Scanlon, B.K., Han, S.D., Edland, S.D., Salmon, D.P., Galasko, D.R. & Bondi, M.W. 2015, "Pulse pressure in relation to tau-mediated neurodegeneration, cerebral amyloidosis, and progression to dementia in very old adults", *JAMA Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 546-553.
- National Institute on Aging 2015, *Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet*. Available: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet> [2018, Marzo/27].
- Nishitsuji, K., Hosono, T., Nakamura, T., Bu, G. & Michikawa, M. 2011, "Apolipoprotein E Regulates the Integrity of Tight Junctions in an Isoform-dependent Manner in an *in Vitro* Blood-Brain Barrier Model", *The Journal of biological chemistry*, vol. 286, no. 20, pp. 17536-17542.
- Niu, H., Alvarez-Alvarez, I., Guillen-Grima, F. & Aguinaga-Ontoso, I. 2016, "Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis", *Neurologia*.
- 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*, vol. 13, pp. 788-794.
- Nourhashémi, F., Andrieu, S., Gillette-Guyonnet, S., Reynish, E., Albarède, J.L., Grandjean, H. & Vellas, B. 2002, "Is there a relationship between fat-free soft tissue mass and low cognitive function? Results from a study of 7,105 women", *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 50, no. 11, pp. 1796-1801.

O

- Oberlin, L.E., Manuck, S.B., Gianaros, P.J., Ferrell, R.E., Muldoon, M.F., Jennings, J.R., Flory, J.D. & Erickson, K.I. 2015, "Blood pressure interacts with APOE ϵ 4 to predict memory performance in a midlife sample", *Neuropsychology*, vol. 29, no. 5, pp. 693-702.
- O'Donnell, C.A., Browne, S., Pierce, M., Mc Connachie, A., Deckers, K., Van Boxtel, M.P., Manera, V., Köhler, S., Redmond, M., Verhey, F.R., Van den Akker, M., Power, K. & Irving, K. 2015, "Reducing dementia risk by targeting modifiable risk factors in mid-life: study protocol for the Innovative Midlife Intervention for Dementia Deterrence (In-MINDD) randomised controlled feasibility trial", *Pilot and Feasibility Studies*, vol. 1, no. 40.
- Okonkwo, O.C., Schultz, S.A., Oh, J.M., Larson, J., Edwards, D., Cook, D., Kosciak, R., Gallagher, C.L., Dowling, N.M., Carlsson, C.M., Bendlin, B.B., LaRue, A., Rowley, H.A., Christian, B.T., Asthana, S., Hermann, B.P., Johnson, S.C. & Sager, M.A. 2014, "Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD", *Neurology*, vol. 83, no. 19, pp. 1753-1760.
- Okonkwo, O.C., Xu, G., Dowling, N.M., Bendlin, B.B., Larue, A., Hermann, B.P., Kosciak, R., Jonaitis, E., Rowley, H.A., Carlsson, C.M., Asthana, S., Sager, M.A. & Johnson, S.C. 2012, "Family history of Alzheimer disease predicts hippocampal atrophy in healthy middle-aged adults", *Neurology*, vol. 78, no. 22, pp. 1769-1776.
- Opendacker, J., Boen, F., Coorevits, N. & Delecluse, C. 2008, "Effectiveness of a lifestyle intervention and a structured exercise intervention in older adults.", *Preventive Medicine*, vol. 46, no. 6, pp. 518-524.
- Opie, R.S., Ralston, R.A. & Walker, K.Z. 2013, "Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: a systematic review", *Nutrition and Dietetics*, vol. 70, pp. 206-217.
- Organización Mundial de la Salud 2002, *Informe de la Segunda Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento*. Available: <http://www.un.org/es/comun/docs/?symbol=A/CONF.197/9> [2018, Marzo/08].
- Osher, E. & Stern, N. 2009, "Obesity in Elderly Subjects", *Diabetic Care*, vol. 32, no. 2, pp. S398-S402.
- Ownby, R.L., Crocco, E.C., Acevedo, A., John, V. & Loewenstein, D. 2006, "Depression and Risk for Alzheimer Disease", *Archives of General Psychiatry*, vol. 63, no. 5, pp. 530-538.
- Oyeyemi, A.L. & Adeyemi, O. 2013, "Relationship of physical activity to cardiovascular risk factors in an urban population of Nigerian adults", *Archives of Public Health*, vol. 71, no. 1, pp. 6.

P

- Palmqvist, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Vestberg, S., Andreasson, U., Brooks, D.J., Owenius, R., Hägerström, D., Wollmer, P., Minthon, L. & Hansson, O. 2014, "Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography", *JAMA Neurology*, vol. 71, no. 10, pp. 1282-1289.
- Pate, R.R., Pratt, M., Blair, S.N., Haskell, W.L., Macera, C.A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G.W., King, A.C., Kriska, A., Leon, A.S., Marcus, B.H., Morris, J., Paffenbarger, R.S., Patrick, K., Pollock, M.L., Rippe, J.M., Sallis, J. & Wilmore, J.H. 1995, "Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine.", *The Jama Network*, vol. 273, no. 5, pp. 402-407.
- Pentikäinen, H., Ngandu, T., Liu, Y., Savonen, K., Komulainen, P., Hallikainen, M., Kivipelto, M., Rauramaa, R. & Soininen, H. 2017, "Cardiorespiratory fitness and brain volumes in men and women in the FINGER study", *Age and Ageing*, vol. 46, no. 2, pp. 310-313.

- Pérez, G., Pena, A., Sala, J., Roset, P., Masiá, R. & Marrugat, J. 1998, "Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators.", *International Journal of Epidemiology*, vol. 27, no. 4, pp. 599-604.
- Perin, S., Harrington, K.D., Lim, Y.Y., Ellis, K., Ames, D., Pietrzak, R.H., Schembri, A., Rainey-Smith, S., Salvado, O., Laws, S.M., Martins, R.N., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Masters, C.L. & Maruff, P. 2018, "Amyloid burden and incident depressive symptoms in preclinical Alzheimer's disease", *Journal of Affective Disorders*, vol. 229, pp. 269-274.
- Petersen, R.C. 2004, "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity", *Internal Medicine Journal*, vol. 256, no. 3, pp. 183-194.
- Petersen, R.C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V. & Fratiglioni, L. 2014, "Mild cognitive impairment: a concept in evolution", *Internal Medicine Journal*, vol. 275, no. 3, pp. 214-228.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokmen, E. & Tangelos, E.G. 1997, "Aging, memory, and mild cognitive impairment", *International Psychogeriatrics*, vol. 9, pp. 65-69.
- Pike, C.J., Carroll, J.C., Rosario, E.R. & Barron, M. 2009, "Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease", *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 30, no. 2, pp. 239-258.
- Pike, J. 2017, "Sex and the development of Alzheimer's disease", *Journal of Neuroscience Research*, vol. 95, no. 1-2, pp. 671-680.
- Plassman, B.L., Havlik, R.J., Steffens, D.C., Helms, M.J., Newman, T.N., Drosdick, D., Phillips, C., Gau, B.A., Welsh-Bohmer, K.A., Burke, J.R., Guralnik, J.M. & Breitner, J.C.S. 2000, "Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias", *Neurology*, vol. 55, pp. 8.
- Podcasy, J.L. & Epperson, C.N. 2016, "Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias", *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol. 18, pp. 437-446.
- Poehlman, E.T. 1992, "Energy expenditure and requirements in aging humans", *The Journal of Nutrition*, vol. 122, pp. 2057-2065.
- Pollock, R.D., Duggal, N.A., Lazarus, N.R., Lord, J.M. & Harridge, S.D.R. 2018, "Cardiorespiratory fitness not sedentary time or physical activity is associated with cardiometabolic risk in active older adults", *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, pp. 1-8.
- Power, M.C., Weuve, J., Gagne, J.J., McQueen, M.B., Viswanathan, A. & Blacker, D. 2013, "The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis", *Epidemiology*, vol. 22, no. 5, pp. 646-659.
- Prakash, R.S., Voss, M.W., Erickson, K.I. & Kramer, A.F. 2015, "Physical activity and cognitive vitality", *Annual Review of Psychology*, vol. 66, pp. 769-797.
- Prakash, R.S., Voss, M.W., Erickson, K.I., Lewis, J.M., Chaddock, L., Malkowski, E., Alves, H., Kim, J., Szabo, A., White, S.M., Wójcicki, T.R., Klamm, E.L., McAuley, E. & Kramer, A.F. 2011, "Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain", *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 4, no. 229.
- Prince, J.A., Zetterberg, H., Andreasen, N., Marcusson, J. & Blennow, K. 2004, "APOE epsilon4 allele is associated with reduced cerebrospinal fluid levels of Aβ42", *Neurology*, vol. 62, no. 11, pp. 2116-2118.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.T. & Prina, M. 2015a, *World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trend*. Available: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> [2018, Enero/28].
- Prince, M.J., Wu, F., Guo, Y., Gutierrez, L.M., O'Donnell, M., Sullivan, R. & Yusuf, S. 2015b, "The burden of disease in older people and implications for health policy and practice", *The Lancet*, vol. 385, no. 9967, pp. 549-562.

Q

Quattropani, M.C., Lenzo, V., Armieri, V. & Filastro, A. 2018, "The origin of depression in Alzheimer disease: a systematic review", *Rivista Di Psichiatria*, vol. 53, no. 1, pp. 18-30.

Querfurth, H.W. & La Ferla, F.M. 2010, "Alzheimer's Disease", *The new england journal of medicine*, vol. 362, pp. 329-344.

R

Ramnath, U., Rauch, L., Lambert, E.V. & Kolbe-Alexander, T.L. 2018, "The relationship between functional status, physical fitness and cognitive performance in physically active older adults: A pilot study", *PLoS One*, vol. 13, no. 4, pp. 1-16.

Reitz, C. 2012, "Alzheimer's Disease and the Amyloid Cascade Hypothesis: A Critical Review", *International Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 2012, pp. 369808.

Ren, J. 2004, "Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function", *Journal of Epidemiology*, vol. 181, no. 1, pp. 1-10.

Rentz, D.M., Locascio, J.L., Becker, J.A., Moran, E.K., Eng, E., Buckner, R.L., Sperling, R.A. & Johnson, K.A. 2010, "Cognition, Reserve, and Amyloid Deposition in Normal Aging", *Annals of Neurology*, vol. 67, no. 3, pp. 353-364.

Rikli, R.E. & Jones, C.J. 2001, *Senior fitness test manual*, Human Kinetics, Champaign, Illinois.

Risvoll, H., Giverhaug, T., Halvorsen, K.H., Waaseth, M. & Musial, F. 2017, "Direct and indirect risk associated with the use of dietary supplements among persons with dementia in a Norwegian memory clinic", *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 17, pp. 261.

Rodrigue, K.M., Rieck, J.R., Kennedy, K.M., Devous, M.D., Diaz-Arrastia, R. & Park, D.C. 2013, "Risk factors for β -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects", *JAMA Neurology*, vol. 70, no. 5, pp. 600-606.

Roe, C.M., Xiong, C., Miller, J.P. & Morris, J.C. 2007, "Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis", *Neurology*, vol. 68, no. 3, pp. 223-228.

Rojas, S., Lopera, J.S., Cardona, J., Vargas, N. & Hormaza, M.F. 2014, "Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave", *Revista chilena de obstetricia y ginecologia*, vol. 79, no. 2, pp. 121-128.

S

Sallis, J.F. & Saelens, B.E. 2000, "Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions.", *Research Quarterly for Exercise and Sport*, vol. 71, no. 2, pp. S1-14.

Sampedro, F., Vilaplana, E., de Leon, M.J., Alcolea, D., Pegueroles, J., Montal, V., Carmona-Iragui, M., Sala, I., Sánchez-Saudinos, M.B., Antón-Aguirre, S., Morenas-Rodríguez, E., Camacho, V., Falcón, C., Pavía, J., Ros, D., Clarimón, J., Blesa, R., Lleó, A. & Fortea, J. 2015, "APOE-by-sex interactions on brain structure and metabolism in healthy elderly controls", *Oncotarget*, vol. 6, no. 29, pp. 26663-26674.

Santos, C.Y., Snyder, P.J., Wu, W.C., Zhang, M., Echeverria, A. & Alber, J. 2017, "Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, pp. 69-87.

- Santos-Lozano, A., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Quindós-Rubial, M., Fiuza-Luces, C., Cristi-Montero, C., Emanuele, E., Garatachea, N. & Lucia, A. 2016, "Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association", *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 91, no. 8, pp. 999-1020.
- Sattler, C., Erickson, K.I., Toro, P. & Schröder, J. 2011, "Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany.", *Journal of Alzheimer's Disease*, pp. 709-718.
- Schrack, J.A., Cooper, R., Koster, A., Shiroma, E.J., Murabito, J.M., Rejeski, W.J., Ferrucci, L. & Harris, T.B. 2016, "Assessing Daily Physical Activity in Older Adults: Unraveling the Complexity of Monitors, Measures, and Methods", *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 71, no. 8, pp. 1039-1048.
- Schultz, S.A., Boots, E.A., Almeida, R.P., Oh, J.M., Einerson, J., Korcarz, C.E., Edwards, D.F., Kosciak, R.L., Dowling, M.N., Gallagher, C.L., Bendlin, B.B., Christian, B.T., Zetterberg, H., Blennow, K., Carlsson, C.M., Asthana, S., Hermann, B.P., Sager, M.A., Johnson, S.C., Stein, J.H. & Okonkwo, O.C. 2015, "Cardiorespiratory Fitness Attenuates the Influence of Amyloid on Cognition", *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 21, no. 10, pp. 841-850.
- Schultz, S.A., Boots, E.A., Darst, B.F., Zetterberg, H., Blennow, K., Edwards, D.F., Kosciak, R.L., Carlsson, C.M., Gallagher, C.L., Bendlin, B.B., Asthana, S., Sager, M.A., Hogan, K.J., Hermann, B.P., Cook, D.B., Johnson, S.C., Engelman, C.D. & Okonkwo, O.C. 2017, "Cardiorespiratory fitness alters the influence of a polygenic risk score on biomarkers of AD", *Neurology*, vol. 88, no. 17, pp. 1650-1658.
- Seppälä, T.T., Nerg, O., Koivisto, A.M., Rummukainen, J., Puli, L., Zetterberg, H., Pyykkö, O.T., Helisalmi, S., Alafuzoff, I., Hiltunen, M., Jääskeläinen, J.E., Rinne, J., Soininen, H., Leinonen, V. & Herukka, S.K. 2012, "CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings", *Neurology*, vol. 78, no. 20, pp. 1568-1575.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M.P., Masliah, E. & Hyman, B.T. 2011, "Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 1, no. 1, pp. a006189.
- Sfera, A., Cummings, M. & Osorio, C. 2016, "Dehydration and Cognition in Geriatrics: A Hydromolecular Hypothesis", *Frontiers in Molecular Biosciences*, vol. 3, pp. 18.
- 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*, vol. 59, no. 4, pp. 780-786.
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C. & Jiang, T. 2009, "Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies", *Hippocampus*, vol. 19, no. 11, pp. 1055-1064.
- Shock, N. 1969, "Homeostatic disturbances and adaptations in aging", *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften*, vol. 24, pp. 284-298.
- Signore, A.P., Zhang, F., Weng, Z., Gao, Y. & Chen, J. 2008, "Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials", *Journal of Neurochemistry*, vol. 106, pp. 1977-1990.
- Simmons-Stern, N.R., Budson, A.E. & Ally, B.A. 2010, "Music as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease.", *Neuropsychologia*, vol. 48, pp. 3164-3167.
- Sindi, S., Calov, E., Fokkens, J., Ngandu, T., Soininen, H., Tuomilehto, J. & Kivipelto, M. 2015a, "The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 1, no. 3, pp. 328-333.
- Sindi, S., Mangialasche, F. & Kivipelto, M. 2015b, "Advances in the prevention of Alzheimer's disease", *F1000Prime Reports*, vol. 7.
- Sinforiani, E., Citterio, A., Zucchella, C., Bono, G., Corbetta, S., Merlo, P. & Mauri, M. 2010, "Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease", *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 30, pp. 147-154.

Bibliografía

- Skoog, I. & Gustafson, D. 2006, "Update on hypertension and Alzheimer's disease", *Neurological Research*, vol. 6, pp. 605-611.
- Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología 2013, "Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial", *Revista Española de Cardiología*, vol. 66, no. 10, pp. 880. e1-e64.
- Solomon, A., Enache, D., Kåreholt, I., Kramberger, M., Kivipelto, M., Jonhagen, M.E., Aarsland, D., Winblad, B. & Jelic, B. 2014, "Caide dementia risk score and cerebrospinal fluid alzheimer biomarkers", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 10, no. 4, pp. 276-277.
- Soni, M., Orrell, M., Bandelow, S., Steptoe, A., Rafnsson, S., d'Orsi, E., Xavier, A. & Hogervorst, E. 2017, "Physical activity pre- and post-dementia: English Longitudinal Study of Ageing", *Aging & Mental Health*, vol. 17, pp. 1-17.
- Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack, C.R., 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*, vol. 7, no. 3, pp. 280-292.
- Spies, P.E., Slats, D., Sjögren, J.M., Kremer, B.P., Verhey, F.R., Rikkert, M.G. & Verbeek, M.M. 2010, "The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia.", *Current Alzheimer Research*, vol. 7, no. 5, pp. 470-6.
- Stephen, R., Hongisto, K., Solomon, A. & Lönnroos, E. 2017, "Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review", *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 72, no. 6, pp. 733-739.
- Stern, Y. 2012, "Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease", *Lancet Neurology*, vol. 11, no. 11, pp. 1006-1012.
- Strath, S.J., Pfeiffer, K.A. & Whitt-Glover, M.C. 2012, "Accelerometer use with children, older adults, and adults with functional limitations", *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 44, no. 1, pp. S77-85.
- Strimbu, K. & Tavel, J.A. 2010, "What are Biomarkers?", *Current Opinion in HIV and AIDS*, vol. 5, no. 6, pp. 463-466.
- Sweeney, M.D., Sagare, A.P. & Zlokovic, B.V. 2015, "Cerebrospinal fluid biomarkers of neurovascular dysfunction in mild dementia and Alzheimer's disease", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 35, no. 7, pp. 1055-1068.

T

- Tan, Z.S., Seshadri, S., Beiser, A., Wilson, P.W., Kiel, D.P., Tocco, M., D'Agostino, R.B. & Wolf, P.A. 2003, "Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study", *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, no. 9, pp. 1053-1057.
- Tariq, S. & Barber, P.A. 2018, "Dementia risk and prevention by targeting modifiable vascular risk factors", *Journal of Neurochemistry*, vol. 144, no. 5, pp. 565-581.
- Tensil, M., Hessler, J.B., Gutmiedl, M., Riedl, L., Grimmer, T. & Diehl-Schmid, J. 2017, "Sex Differences in Neuropsychological Test Performance in Alzheimer's Disease and the Influence of the ApoE Genotype", *Alzheimer Disease & Associated Disorders*.
- Tesseur, I., Lo, A.C., Roberfroid, A., Dietvorst, S., Van Broeck, B., Borgers, M., Gijsen, H., Moechars, D., Mercken, M., Kemp, J., D'Hooge, R. & De Strooper, B. 2013, "Comment on "ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models"", *Science*, vol. 340, no. 6135, pp. 924.
- Tolea, M.I. & Galvin, J.E. 2015, "Sarcopenia and impairment in cognitive and physical performance", *Clinical Interventions in Aging*, vol. 10, pp. 663-671.

- Tolppanen, A.M., Solomon, A., Kulmala, J., Kåreholt, I., Ngandu, T., Rusanen, M., Laatikainen, T., Soininen, H. & Kivipelto, M. 2015, "Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 11, no. 4, pp. 434-443.
- Totsikas, C., R hm, J., Kantartzis, K., Thamer, C., Rittig, K., Machann, J., Schick, F., Hansel, J., Niess, A., Fritsche, A., H ring, H.U. & Stefan, N. 2011, "Cardiorespiratory fitness determines the reduction in blood pressure and insulin resistance during lifestyle intervention", *Journal of Hypertension*, vol. 29, no. 6, pp. 1220-1227.
- Trehearn, T.L. & Buresh, R.J. 2009, "Sit-and-Reach Flexibility and Running Economy of Men and Women Collegiate Distance Runners", *The Journal of Strength & Conditioning Research*, vol. 23, no. 1, pp. 158-162.
- Troiano, R.P., Berrigan, D., Dodd, K.W., Masse, L.C., Tilert, T. & McDowell, M. 2008, "Physical activity in the United States measured by accelerometer", *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 40, no. 1, pp. 181-188.
- Tucker, J.M., Welk, G.J. & Beyler, N.K. 2011, "Physical activity in U.S.: adults compliance with the Physical Activity Guidelines for Americans", *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 40, no. 4, pp. 454-461.
- Tudor-Locke, C. & Basset, D.R. 2004, "How Many Steps/Day Are Enough?", *Sports Medicine*, vol. 34, no. 1, pp. 1-8.
- Tuminello, E.R. & Han, S.D. 2011, "The Apolipoprotein E antagonistic pleiotropy hypothesis: review and recommendations", *International Journal of Alzheimer's Disease*, pp. 1-12.

U

- Uchoa, F., Moser, V.A. & Pike, J. 2016, "Interactions between inflammation, sex steroids, and Alzheimer's disease risk factors", *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 43, pp. 60-82.
- Ungar, L., Altmann, A. & Greicius, M.D. 2014, "Apolipoprotein E, Gender, and Alzheimer's Disease: An Overlooked, but Potent and Promising Interaction", *Brain Imaging and Behavior*, vol. 8, no. 2, pp. 262-273.
- US Department of Health and Human Services 1996, "*Physical activity and health: a report of the Surgeon General*". Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Promotion.

V

- Valenzuela, M.J. 2008, "Brain reserve and the prevention of dementia", *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 21, no. 3, pp. 296-302.
- Vega, J.N. & Newhouse, A. 2014, "Mild Cognitive Impairment: Diagnosis, Longitudinal Course, and Emerging Treatments", *Current Psychiatry Reports*, vol. 16, no. 10, pp. 490.
- Vemuri, P., Wiste, H.J., Weigand, S.D., Knopman, D.S., Shaw, L.M., Trojanowski, J.Q., Aisen, P.S., Weiner, M., Petersen, R.C. & Jack, C.R. 2010, "Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease", *Annals of Neurology*, vol. 67, no. 3, pp. 308-316.
- Verdile, G., Keane, K.N., Cruzat, V.C., Medic, S., Sabale, M., Rowles, J., Wijesekara, N., Martins, R.n., Fraser, P.E. & Newsholme, P. 2015, "Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease", *Mediators of Inflammation*, pp. 1-17.
- Verghese, P.B., Castellano, J.M. & Holtzman, D.M. 2011, "Roles of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease and Other Neurological Disorders", *Lancet Neurology*, vol. 10, no. 3, pp. 241-252.

Bibliografía

- Vidoni, E.D., Honea, R.A., Billinger, S.A., Swerdlow, R.H. & Burns, J.M. 2012, "Cardiorespiratory Fitness is Associated with Atrophy in Alzheimer's and Aging Over Two Years", *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 8, pp. 1624-1632.
- Vidoni, E.D., Townley, R.A., Honea, R.A. & Burns, J.M. 2011, "Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index", *Neurology*, vol. 77, no. 21, pp. 1913-1920.
- Villagorhoa, J. 2007, "Definición de envejecimiento y síndrome de fragilidad, características epidemiológicas del envejecimiento en México", *Revista de Endocrinología y Nutrición*, vol. 15, no. 1, pp. 27-31.
- Villemagne, V.L., Pike, K.E., Chételat, G., Ellis, K.A., Mulligan, R.S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoëke, 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*, vol. 69, no. 1, pp. 181-192.
- Villeneuve, S., Reed, B.R., Madison, C.M., Wirth, M., Marchant, N.L., Kriger, S., Mack, W.J., Sanossian, N., DeCarli, C., Chui, H.C., Weiner, M.W. & Jagust, W.J. 2014, "Vascular risk and A β interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions", *Neurology*, vol. 83, no. 1, pp. 40-47.
- Vink, A.C., Birks, J.S., Bruinsma, M.S. & Scholten, R.J. 2004, "Music therapy for people with dementia.", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 3, pp. CD003477.
- Virta, J.J., Heikkilä, K., Perola, M., Koskenvuo, M., Rähkä, I., Rinne, J.O. & Kaprio, J. 2013, "Midlife cardiovascular risk factors and late cognitive impairment.", *European Journal of Epidemiology*, vol. 28, pp. 405-410.
- Viticchi, G., Falsetti, L., Buratti, L., Boria, C., Luzzi, S., Bartolini, M., Provinciali, L. & Silvestrini, M. 2015, "Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease", *Neurobiology of Aging*, vol. 36, no. 11, pp. 2940-2945.
- Vlassenko, A.G., Gordon, B.A., Goyal, M.S., Su, Y., Blazey, T.M., Durbin, T.J., Couture, L.E., Christensen, J.J., Jafri, H., Morris, J.C., Raichle, M.E. & Benzinger, T.L. 2018, "Aerobic glycolysis and tau deposition in preclinical Alzheimer's disease", *Neurobiology of Aging*, vol. 67, pp. 95-98.
- 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*, vol. 12, no. 10, pp. 957-965.

W

- Wang, L., Roe, C.M., Snyder, A.Z., Brier, M.R., Thomas, J.B., Xiong, C., Benzinger, T.L., Morris, J.C. & Ances, B.M. 2012, "Alzheimer's disease family history impacts resting state functional connectivity", *Annals of Neurology*, vol. 72, no. 4, pp. 571-577.
- Ward, D.S., Evenson, K.R., Vaughn, A., Rodgers, A.B. & Troiano, R.P. 2005, "Accelerometer use in physical activity: best practices and research recommendations", *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 37, no. 11, pp. S582-588.
- Wedell-Neergaard, A.S., Krogh-Madsen, R., Petersen, G.L., Hansen, Å.M., Pedersen, B.K., Lund, R. & Bruunsgaard, H. 2018, "Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity", *PLoS One*, vol. 13, no. 3, pp. e0194991.
- Welk, G.J., Corbin, C.B. & Dale, D. 2000, "Measurement issues in the assessment of physical activity in children", *Research quarterly for exercise and sport*, vol. 71, no. 2, pp. S59-73.
- Wen, W., Luo, R., Tang, X., Tang, L., Huang, H.X., Wen, X., Hu, S. & Peng, B. 2015, "Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people", *Atherosclerosis*, vol. 238, no. 1, pp. 147-152.

- Westerterp, K.R. 2008, "Physical activity as determinant of daily energy expenditure", *Physiology & Behavior*, vol. 94, no. 4-5, pp. 1039-1043.
- Wheeler, M.J., Dempsey, P.C., Grace, M.S., Ellis, K.A., Gardiner, P.A., Green, D.J. & Dunstan, D.W. 2017, "Sedentary behavior as a risk factor for cognitive decline? A focus on the influence of glycemic control in brain health", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 3, no. 3, pp. 291-300.
- Whitmer, R.A., Gunderson, E.P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C.P.J. & Yaffe, K. 2005, "Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study", *BMJ*, vol. 330, pp. 1360.
- Wiesmann, M., Kiliaan, A.J. & Claassen, J.A.H.R. 2013, "Vascular aspects of cognitive impairment and dementia", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 33, no. 11, pp. 1696-1706.
- Wijesekara, N., Gonçalves, R.A., De Felice, F.G. & Fraser, P.E. 2017, "Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease", *Neuropharmacology*, vol. S0028-3908, no. 17, pp. 30536.
- Willis, S.L., Tennstedt, S.L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K.M., Morris, J.N., Rebok, G.W., Unverzagt, F.W., Stoddard, A.M. & Wright, E. 2006, "Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults", *JAMA*, vol. 296, no. 23, pp. 2805-2814.
- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M. & Winblad, B. 2013, "The worldwide economic impact of dementia 2010", *Alzheimer's and Dementia*, vol. 9, no. 1, pp. 1-11.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., Cedazo-Minguez, A., Dubois, B., Edvardsson, D., Feldman, H., Fratiglioni, L., Frisoni, G., Gauthier, S., Georges, J., Graff, C., Iqbal, K., Jessen, F., Johansson, G., Jönsson, L., Kivipelto, M., Knapp, M., Mangialasche, F., Melis, R., Nordberg, A., Rikkert, M.O., Qiu, C., Sakmar, T.P., Scheltens, P., Schneider, L.S., Sperling, R., Tjernberg, L.O., Waldemar, G., Wimo, A. & Zetterberg, H. 2016, "Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society", *The Lancet Neurology*, vol. 15, no. 5, pp. 455-532.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M. & Almkvist, O. 2004, "Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment", *Internal Medicine Journal*, vol. 256, pp. 240-246.
- Winston, C.N., Goetzl, E.J., Baker, L.D., Vitiello, M.V. & Rissman, R.A. 2016, "Growth hormone-releasing hormone (ghrh) administration in mild cognitive impairment modulates phosphorylated tau in neuronally-derived exosomes", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 12, no. 7, pp. 1057.
- Wiseman, F.K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V.L., Fisher, E.M. & Strydom, A. 2015, "A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome", *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 16, no. 9, pp. 564-574.
- Wolters, F.J., Segufa, R.A., Darweesh, S.K.L., Bos, D., Ikram, M.A., Sabayan, B., Hofman, A. & Sedaghat, S. 2018, "Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis", *Alzheimer's & Dementia*. World Health Organization 2013, *A global brief on Hypertension*, Printed by the WHO Document Production Services.
- World Health Organization 2004, *BMI classification*. Available: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html [2017, Marzo/27].
- World Health Organization 2008, *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation*, WHO Document Production Service, Geneva, Switzerland.
- World Health Organization 2012, *Dementia: a public health priority*, Geneva.
- World Health Organization 2013, *A global brief on Hypertension*, Printed by the WHO Document Production Services.

Bibliografía

World Health Organization 2016, *Obesity and overweight*. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> [2017, Marzo/20].

World Health Organization 2018, *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health*. Available: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/> [2018, Abril/08].

Y

Yaffe, K., Barnes, D., Lindquist, K., Cauley, J., Simonsick, E.M., Penninx, B., Satterfield, S., Harris, T. & Cummings, S.R. 2007, "Endogenous sex hormone levels and risk of cognitive decline in an older biracial cohort", *Neurobiology of Aging*, vol. 28, pp. 171-178.

Yaffe, K., Vittinghoff, E., Pletcher, M.J., Hoang, T.D., Launer, L.J., Whitmer, R., Coker, L.H. & Sidney, S. 2014, "Early Adult to Mid-Life Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function", *Circulation*, vol. 129, no. 15, pp. 1560-1567.

Yaffe, K., Weston, A., Graff-Radford, N.R., Satterfield, S., Simonsick, E.M., Younkin, S.G., Younkin, L.H., Kuller, L., Ayonayon, H.N., Ding, J. & Harris, T.B. 2011, "Association of Plasma Beta-Amyloid Level and Cognitive Reserve with Subsequent Cognitive Decline", *JAMA*, vol. 305, no. 3, pp. 261-266.

Yarchoan, M., Xie, S.X., Kling, M.A., Toledo, J.B., Wolk, D.A., Lee, E.B., Van Deerlin, V., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. & Arnold, S.E. 2012, "Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias", *Brain*, vol. 135, no. 12, pp. 3749-3756.

Young, J., Angevaren, M., Rusted, J. & Tabet, N. 2015, "Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 22, no. 4, pp. CD005381.

Yu, F., Savik, K., Wyman, J.F. & Bronas, U.G. 2011, "Maintaining Physical Fitness and Function in Alzheimer's Disease: A Pilot Study", *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, vol. 26, no. 5, pp. 406-412.

Yu, J.T., Tan, L. & Hardy, J. 2014, "Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: An Update", *Annual Review of Neuroscience*, vol. 37, pp. 79-100.

Z

Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J.J. & Zhao, Y. 2015, "Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers", *PLoS One*, vol. 10, no. 3, pp. e0118333.

Zhu, L., Zhong, M., Elder, G.A., Sano, M., Holtzman, D.M., Gandy, S., Cardozo, C., Haroutunian, V., Robakis, N.K. & Cai, D. 2015a, "Phospholipid dysregulation contributes to ApoE4-associated cognitive deficits in Alzheimer's disease pathogenesis", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, vol. 112, no. 38, pp. 11965-11970.

Zhu, W., Howard, V.J., Wadley, V.G., Hutto, B., Blair, S.N., Vena, J.E., Colabianchi, N., Rhodes, D. & Hooker, S.P. 2015b, "Association Between Objectively Measured Physical Activity and Cognitive Function in Older Adults-The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study", *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 63, no. 12, pp. 2447-2454.

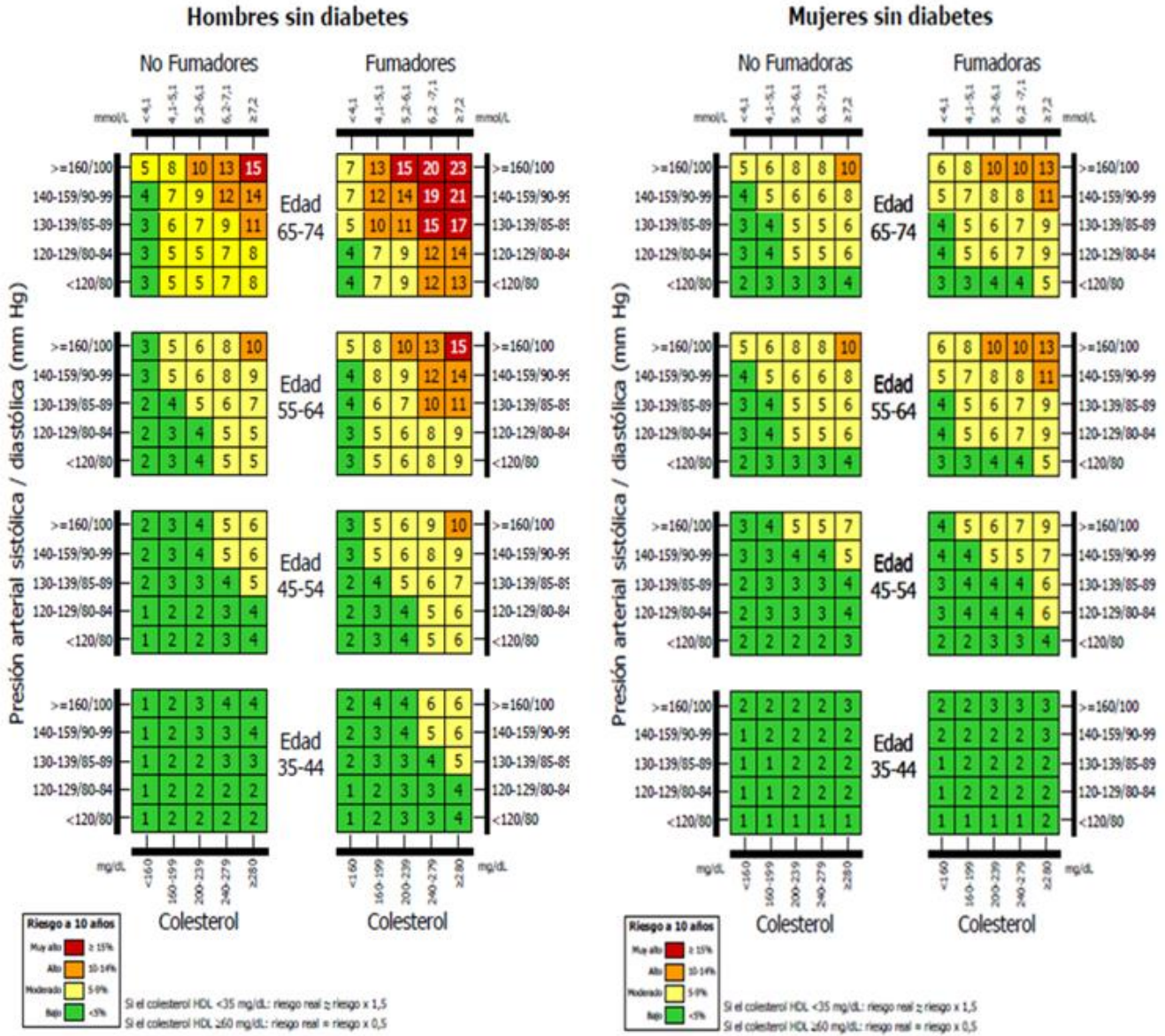
7.1 Índice Framingham

(Adaptada, Cepeda.S)

EDAD	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Hombres	-9	-4	0	3	6	8	10	11	12	13
Mujeres	-7	-3	0	3	6	8	10	12	14	16
COLESTEROL TOTAL		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	HDL (Hombre/Mujer)			
Hombres	<160	0	0	0	0	0	>60	-1		
	160-199	4	3	2	1	0	50-59	0		
	200-239	7	5	3	1	0	40-49	1		
	240-279	9	6	4	2	1	<40	2		
	>280	11	8	5	3	1				
Mujeres		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79				
	<160	0	0	0	0	0				
	160-199	4	3	2	1	1				
	200-239	8	6	4	2	1				
	240-279	11	8	5	3	2				
	>280	13	10	7	4	2				
TABACO		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79				
Hombres	No	0	0	0	0	0				
	Si	8	5	3	1	1				
Mujeres	No	0	0	0	0	0				
	Si	9	7	4	2	1				
TAS		HOMBRES					MUJERES			
		Sin tratamiento	Con tratamiento			Sin tratamiento	Con tratamiento			
	<120	0	0		<120	0	0			
	120-129	0	1		120-129	1	3			
	130-139	1	2		130-139	2	4			
	140-159	1	2		140-159	3	5			
	>160	2	3		>160	4	6			

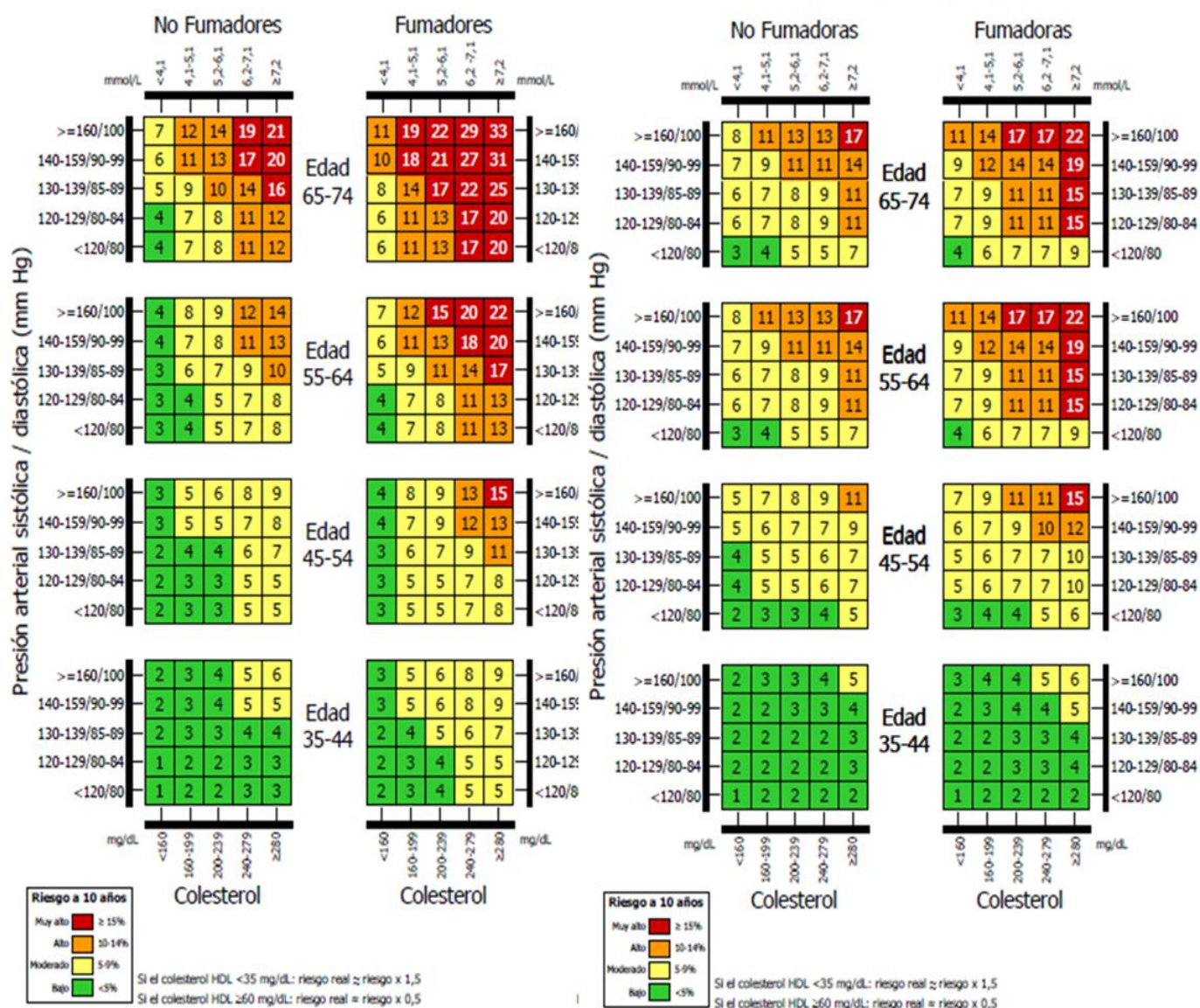
Hombres	Puntuación	<0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
	Riesgo (%)	<1	1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8	10	12	16	20	25	≥30
Mujeres	Puntuación	<9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	≥25	
	Riesgo (%)	<1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8	11	14	17	22	27	≥30	

7.2 Criterios REGICOR



Hombres con diabetes

Mujeres con diabetes



7.3 Modelos CAIDE

(Adaptada, Cepeda.S)

		Modelo 1	Modelo 2
Edad			
	<47 años	0	0
	47-53 años	3	3
	>53 años	4	5
Nivel de educación			
	≥10 años	0	0
	7-9 años	2	3
	0-6 años	3	4
Sexo			
	Mujer	0	0
	Hombre	1	1
Tensión arterial sistólica			
	≤140 mmHg	0	0
	>140 mmHg	2	2
Índice de masa corporal			
	≤30 Kg/m ²	0	0
	>30 Kg/m ²	2	2
Colesterol total			
	≤6,5 mmol/l	0	0
	>6,5 mmol/l	2	1
Actividad física			
	Activo	0	0
	Sedentario	1	1
APOE4			
	No portador		0
	Portador		2

RIESGO DE DEMENCIA			
MODELO 1		MODELO 2	
Puntuación	Riesgo de demencia (%)	Puntuación	Riesgo de demencia (%)
0-5	1	0-5	0,3
6-7	1,9	6-8	1,7
8-9	4,2	9-10	4,6
10-11	7,4	11-12	4,4
12-15	16,4	13-18	16,3

7. 4 Aceptación del proyecto por el comité ético



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

7. 5 Consentimientos informados

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.

7. 6 Ley orgánica 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:

7.7 Hoja de registro SFT y valores de referencia por edad

(Jones & Rikli 2002)

SENIOR FITNESS TEST (SFT)			
Pruebas	1er intento	2º intento	Observaciones
1. Sentarse y levantarse de una silla		X	
2. Flexiones del brazo		X	
3. Marcha 6 minutos		X	
4. Flexión del tronco en silla			
5. Juntar las manos tras la espalda			
6. Levantarse, caminar y volver a sentarse			

HOMBRES	Edad						
	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94
Pruebas							
Fuerza EEII (nº rep.)	14-19	12-18	12-17	11-17	10-15	8-14	7-12
Fuerza EESS (nº rep.)	16- 22	15- 21	14- 21	13- 19	13- 19	11-17	10-14
Marcha 6 minutos (m)	610-735	560-700	545-680	470-640	445-605	380-570	305-500
Flexibilidad EEII (cm)	-6,35/+10,18	-7,62/+7,62	-8,89/+6,35	-10,16/+5,08	-13,97/3,81	-13,97/+1,27	-16,51/-1,27
Flexibilidad EESS	-16,51-0	-19,5/-2,54	-20,32/-2,54	-22,86/-5,08	-24,13/-5,08	-25,4/-7,72	-26,67/-10,16
LCS (s)	5,6-3,8	5,9-4,3	6,2-4,4	7,2-4,6	7,6-5,2	8,9-5,5	10-6,2

MUJERES	Edad						
	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94
Pruebas							
Fuerza EEII (nº rep.)	12-17	11-16	10-15	10-15	9-14	8-13	4-11
Fuerza EESS (nº rep.)	13-19	12-18	12-17	11-17	10-16	10-15	8-13
Marcha 6 minutos (m)	545-660	500-635	480-615	430-585	385-540	340-510	275-440
Flexibilidad EEII (cm)	-1,27/+12,7	-1,27/+11,43	-2,54/+10,16	-3,81/+8,89	-5,08/+7,62	-6,35/+6,35	-11,43/+2,54
Flexibilidad EESS	-7,62/+3,81	-8,89/+3,81	-10,16/+2,54	-12,7/+1,27	-13,97/0	-17,78/-2,54	-20,32/-2,54
LCS (s)	6,4-4,4	6,4-4,8	7,1-4,9	7,4-5,2	8,7-5,7	9,6-6,2	11,5-7,3

EEII: Extremidades inferiores; **EESS:** Extremidades superiores; **Nº rep.:** número de repeticiones; **Marcha 6 minutos:** Prueba de la marcha durante 6 minutos para valorar la capacidad cardiorrespiratoria; **LCS:** Prueba de levantarse, caminar y sentarse rápido para valorar la agilidad, equilibrio y coordinación.

