

María Pilar Catalán Edo

Influencia de la actividad física en  
la degeneración cognitiva  
(Enfermedad de Alzheimer):  
estudio genético APOE y mediante  
biomarcadores A $\beta$  en población  
sana

Departamento  
Fisiatría y Enfermería

Director/es  
Serrano Ostáriz, Enrique

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD  
FÍSICA EN LA DEGENERACIÓN  
COGNITIVA (ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER): ESTUDIO GENÉTICO  
APOE Y MEDIANTE  
BIOMARCADORES A $\beta$  EN  
POBLACIÓN SANA**

Autor

María Pilar Catalán Edo

Director/es

Serrano Ostáriz, Enrique

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Fisiatría y Enfermería

2016



DEPARTAMENTO DE FISIATRÍA Y ENFERMERÍA



TESIS DOCTORAL

**Influencia de la Actividad Física en la  
Degeneración Cognitiva  
(Enfermedad de Alzheimer).  
Estudio Genético APOE y mediante  
Biomarcadores  $A\beta$  en población sana**

**DOCTORANDO: M<sup>a</sup> PILAR CATALÁN EDO**

**DIRIGIDA: Dr. ENRIQUE SERRANO OSTARIZ**

**AÑO: 2015**



A todos aquellos que me habéis acompañado durante el camino.

A mis compañeras del Hospital Miguel Servet por su ayuda.

Al personal de la Facultad de Medicina de Zaragoza por su comprensión durante las largas horas de trabajo.

A Enrique, mi director de Tesis, por atenderme en todo momento, por su apoyo, esfuerzo y sacrificio.

A todos los sujetos que voluntariamente decidieron participar en este proyecto, gracias por vuestro tiempo, vuestra simpatía y por ayudarme a aprender día a día.

A AFEDACC son llenar mi memoria con su memoria.

A mi equipo de Tris, por hacerme sentir viva gracias al deporte y por llenar mi vida de grandes e inolvidables momentos.

A mi familia, sois mi recuerdo, mi memoria, y mi esperanza de futuro, porque siempre estáis presentes a mi lado, sin vuestra ayuda, apoyo y confianza, quizás este largo proyecto no habría sido posible.

Y en especial, gracias a ti Javier, por tu cariño y comprensión, por soportar lo duro de este trabajo, por caminar siempre a mi lado, y por haber querido formar parte de ese otro gran proyecto que es nuestro proyecto de vida.

A todos vosotros gracias...

Porque lo que sabemos es una gota de agua y lo que ignoramos el Océano,

porque nadie debería vivir sin memoria,

y por el valor de las cosas sencillas...

Pilar Catalán



## INDICE

CAPÍTULOS	pag	
<b>Glosario</b>		11
<b>Conclusiones</b>		13
<b>1.- Introducción</b>		19
<i>1.1.- Función Cognitiva y Envejecimiento</i>		22
<i>1.2.- Deterioro Cognitivo y Demencia</i>		25
<i>1.3.- La Enfermedad de Alzheimer</i>		27
– Definición y Criterios		27
– Frecuencia de la Enfermedad		29
– Fases de la Enfermedad		29
– Evaluación de los Déficits Cognitivos		31
– Factores Genéticos		32
– Cambios en las Estructuras Cerebrales		33
– Biomarcadores		37
– Factores que Modifican el Riesgo de Enfermedad de Alzheimer		41
<b>2.- Justificación</b>		53
<i>2.1.- Diagnostico Precoz de la Enfermedad de Alzheimer mediante el uso de Biomarcadores</i>		56
– Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer		57
<i>2.2.- Factores Preventivos de la Neurodegeneración</i>		61
2.2.1.- Actividad Física		62
2.2.1.1.- Efecto de la Actividad Física sobre el Funcionamiento Cognitivo		63
- Investigaciones in vitro centradas en Animales		63
- Investigaciones Epidemiológicas en Seres Humanos		65
2.2.1.2.- Influencia de la Actividad Física en los Biomarcadores Específicos de la enfermedad de Alzheimer		68
2.2.1.3.- Cronología de los cambios inducidos por el Ejercicio		69
2.2.1.4.- Recomendaciones de Actividad Física		70
2.2.1.5.- Investigar sobre Demencia y EA una prioridad de salud global		73

<b>3.- Hipótesis</b>		75
Objetivos. Objetivos Específicos		77
<b>4.- Metodología</b>		79
<i>4.1.- Población y Tamaño de la muestra</i>		81
<i>4.2.- Método</i>		85
4.2.1.- Valoraciones		85
4.2.1.1.- Valoración Inicial		85
4.2.1.2.- Medición de la Actividad Física		86
4.2.1.3.- Valoración de Calidad de Vida relacionada con la salud		87
4.2.1.4.- Valoración de la Memoria y Cribado Cognitivo		90
4.2.2.- Analítica Sanguínea		94
4.2.3.- Análisis Estadístico: Consideraciones generales		100
<b>5.- Resultados</b>		103
<i>5.1.- Descripción de la muestra</i>		105
5.1.1.- Edad		105
5.1.2.- Descripción del nivel de Actividad Física		105
5.1.3.- Factores Genéticos. APOE		109
5.1.4.- Otras características de la muestra		110
5.1.4.1.- Descripción del nivel de estudios/formación académica		110
5.1.4.2.- Descripción de la Composición Corporal y Tensión Arterial		111
5.1.4.2.1.- Composición corporal y TA según el nivel de AF en $\leq 64$ años		112
5.1.4.2.2.- Composición corporal y TA según el nivel de AF en $\geq 64$ años		113
5.1.4.3.- Parámetros Bioquímicos		113
5.1.4.3.1.- Parámetros bioquímicos según el nivel de AF en $\leq 64$ años		114
5.1.4.3.2.- Parámetros bioquímicos según el nivel de AF en $\geq 64$ años		115
5.1.4.4.- Descripción de la calidad de vida		115
5.1.4.4.1.- Calidad de vida en función de la cohorte de edad		115
5.1.4.4.2.- Calidad de vida en función del nivel de AF		116
5.1.4.5.- Calidad de sueño		117
<i>5.2.- Valoración de la Función Cognitiva</i>		118

5.2.1.- Valoración de la Función Cognitiva y relación con la genética. APOE		120
5.2.2.-Valoración de la Función cognitiva y relación con el nivel de AF		120
<i>5.3.- Biomarcadores Beta-amiloides a nivel plasmático</i>		123
5.3.1.- Descripción de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma		123
5.3.2.- Descripción de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en relación con el nivel de AF		124
5.3.2.1.- Descripción de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en la cohorte $\leq$ 64 años		124
5.3.2.2.- Descripción de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en la cohorte $\geq$ 65 años		126
<i>5.4.- Biomarcadores Beta-amiloides en plasma y relación con el genotipo APOE-4</i>		127
5.4.1.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma en los genotipos E2/E3, E3/E3 y los APOE-4 portadores		131
<i>5.5.- Correlaciones</i>		134
5.5.1.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y relación con la función cognitiva. Correlaciones		134
5.5.1.1.- Biomarcador A $\beta$ 40 en plasma y relación con la función cognitiva		134
5.5.1.2.- Biomarcador A $\beta$ 42 en plasma y relación con la función cognitiva		135
5.5.1.3.- Biomarcador A $\beta$ 17 en plasma y relación con la función cognitiva		137
5.5.1.4.- Ratios de Biomarcadores A $\beta$ 40 , A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 y relación con la función cognitiva		139
5.5.2.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y relación con la tensión arterial. Correlaciones		143
5.5.3.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y relación con la composición corporal. Correlaciones		145
5.5.4.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y relación con los parámetros bioquímicos. Correlaciones		147
5.5.4.1.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y parámetros bioquímicos en función del nivel de AF. Correlaciones		151
5.5.4.1.1- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y parámetros bioquímicos en función del nivel de AF la cohorte de menor edad. Correlaciones		151
5.5.4.1.2- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y parámetros bioquímicos en función del nivel de AF en la cohorte de mayor edad. Correlaciones		154
5.5.5.- Función Cognitiva y relación con la TA. Correlaciones		157
5.5.6.- Función Cognitiva y relación con la Composición Corporal. Correlaciones		159
5.5.7.- Función Cognitiva y relación con los parámetros bioquímicos. Correlaciones		161

<b>6.- Discusión</b>		<b>165</b>
<i>6.1.- Descripción de la muestra. Discusión de resultados</i>		<i>167</i>
6.1.1.- Descripción de la muestra. Nivel de AF. Discusión de resultados		168
6.1.2.- Descripción de la muestra. APOE. Discusión de resultados		170
6.1.3.- Descripción de la muestra. Otras Características de la muestra. Discusión de resultados		170
6.1.3.1.- Descripción de la muestra. Nivel de estudios. Discusión de resultados		170
6.1.3.2.- Descripción de la muestra. Composición Corporal. Discusión de resultados		171
6.1.3.3.- Descripción de la muestra. Parámetros bioquímicos. Discusión de resultados		172
6.1.3.4.- Descripción de la muestra. Calidad de vida. Discusión de resultados		173
6.1.3.5.- Descripción de la muestra. Calidad de sueño. Discusión de resultados		174
<i>6.2.-Función cognitiva. Discusión de resultados</i>		<i>174</i>
6.2.1.- Función Cognitiva. Velocidad de procesamiento visual de la información. Discusión de resultados		175
6.2.1.1.- Función Cognitiva. Velocidad de procesamiento visual de la información. Correlaciones		176
6.2.2.- Función Cognitiva. Atención mantenida y cálculo. Discusión de resultados		176
6.2.2.1.- Función Cognitiva. Atención mantenida y cálculo. Correlaciones		177
6.2.3.- Función Cognitiva. Test T@M, sub-test de memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre, memoria de evocación con pistas. Discusión de resultados		178
6.2.3.1.- Función Cognitiva. Test T@M, sub-test de memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre, memoria de evocación con pistas. Correlaciones		179
6.2.4.- Función Cognitiva. Funciones cognitivas superiores: orientación, retención, atención y cálculo, memoria y lenguaje. Discusión de resultados		181
6.2.5.- Función Cognitiva. Correlación con APOE		182
<i>6.3.-Biomarcadores beta-amiloides en plasma: Aβ40, Aβ42 y Aβ17. Discusión de resultados</i>		<i>182</i>
6.3.1.- Biomarcador Aβ40 en plasma. Discusión de resultados		183
6.3.1.1.- Biomarcador Aβ40 en plasma y asociación con la función cognitiva. Correlaciones		184
6.3.1.2.- Biomarcador Aβ40 en plasma. Correlaciones con otros parámetros		186
6.3.2.- Biomarcador Aβ42 en plasma. Discusión de resultados		187
6.3.2.1.- Biomarcador Aβ42 en plasma y asociación con la función cognitiva. Correlaciones		188

6.3.2.2.- Biomarcador A $\beta$ 42 en plasma. Correlaciones con otros parámetros		189
6.3.3.- Biomarcador A $\beta$ 17 en plasma. Discusión de resultados		190
6.3.3.1.- Biomarcador A $\beta$ 17 en plasma y asociación con la función cognitiva. Correlaciones		191
6.3.3.2.- Biomarcador A $\beta$ 17 en plasma. Correlaciones con otros parámetros		191
6.3.4.- Ratios de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17. Discusión de resultados		193
6.3.4.1.- Ratios de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 y asociación con la función cognitiva. Correlaciones		193
6.3.3.2.- Ratios de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17. Correlaciones con otros parámetros		194
6.3.5.- Biomarcador A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma. Correlación con APOE		195
<b>7.- Bibliografía</b>		197
<b>8.- Anexos</b>		221
<i>8.1.- Frecuencias de los biomarcadores A<math>\beta</math> 40, A<math>\beta</math>42 y A<math>\beta</math>17 en plasma en el total de la muestra. Representación gráfica. Frecuencias en las dos cohortes de edad</i>		223
<i>8.2.- Cuestionarios</i>		235
8.2.1.- Cuestionario Inicial		237
8.5.2.- Cuestionario Minesota		243
8.5.3.- Cuestionario MMSE		247
8.5.4.- Cuestionario T@M		251
8.5.5.- Cuestionario Trail Making Test (TMT) partes A & B		257
8.5.6.- Cuestionario PASAT 1 y PASAT 2		265
8.5.7.- Cuestionario SF-36		269
8.5.8.- Cuestionario EQ-5D		273
8.5.9.- Cuestionario PITTSBURGH		277



## GLOSARIO

AMAE	Alteración de la Memoria Asociada a la Edad
NINCDS	Instituto Nacional de Neurología y Trastornos Comunicativos y de Trazo
ADRDA	Enfermedad de Alzheimer y la Asociación de Trastornos Relacionados
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
EA	Enfermedad de Alzheimer
A $\beta$	beta-amyloid
NIA	National Institute on Aging
APOE	Apolipoproteína-E
ApoE- $\epsilon$ 4	Apolipoproteína-E Epsilon-4
APP	Amyloid Precursor Protein
LCR	Líquido cefalorraquídeo
PET	Tomografía por emisión de positrones
PiB	Pittsburgh compuesto B
CDR	Clinical Dementia Rating
NFT	Ovillos Neurofibrilares
DMII	Diabetes Mellitus tipo II
TMT	Trail Making Test
IMC	Índice de Masa Corporal
HDL	lipoproteína de alta densidad
LDL	lipoproteína de baja densidad
AHA	American Heart Association
RM	Resonancia Magnética
OMS	Organización Mundial de la Salud
ACSM	American College of Sports Medicine
IMC	Índice de Masa Corporal
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TAD	Tensión Arterial Diastólica
CC	Composición Corporal
DMII	Diabetes Mellitus tipo II
MD	Marcador Directo
MC	Marcador Calculado
RP	Relación entre péptidos



## **CONCLUSIONES**

---



## CONCLUSIONES

---

- Funciones cognitivas como la velocidad de procesamiento de la información, atención mantenida/dividida y cálculo decaen con la edad; los adultos mayores de 65 años realizan peor estas tareas que los de edad comprendida entre 50 y 64 años. Igualmente los resultados de los tests de memoria son peores en los sujetos de más edad; estas pérdidas se manifiestan fundamentalmente para la memoria de evocación libre y memoria de evocación con pistas, relacionadas con la memoria semántica. Nuestros hallazgos apoyan este declive dentro del proceso de envejecimiento normal.
- El test de valoración de la memoria T@M se presenta como un método sensible para evaluar el estado de los diferentes tipos de memoria en varones de 50 a 80 años de edad, mientras que el test de cribado cognitivo MMSE a pesar de ser el más utilizado en Atención Primaria muestra una menor sensibilidad para valorar los déficits leves de memoria, como ya habían indicado algunos autores (Contador I, 2010).
- La actividad física influye positivamente en el mantenimiento y mejora de las funciones cognitivas de la población. El realizar actividad física durante años mejora la memoria general, la memoria de evocación con pistas, memoria inmediata y mantenida, mejora el proceso de retención y de recuerdo, e influye positivamente en el proceso de atención y cálculo; además observamos que la AF podría mejorar los déficits de atención, y la función ejecutiva minimizando el efecto de las interferencias externas. Podríamos decir que la AF ayudaría a mantener o mejorar el rendimiento cognitivo que declina a consecuencia del envejecimiento.
- El heredar al menos un alelo APOE-  $\epsilon 4$  parece que está relacionado con un mayor deterioro del rendimiento cognitivo ya que en los sujetos sanos mayores de 50 años por nosotros estudiados, observamos que la presencia del alelo APOE-  $\epsilon 4$  influye negativamente en la memoria y el rendimiento cognitivo; así pues, el seguimiento y monitorización continua mediante test de memoria en sujetos de riesgo ayudaría a valorar la evolución del envejecimiento normal y la posible alteración de la línea de base hacia los primeros déficits cognitivos.
- El estudio y la monitorización de las proteínas beta-amiloides ( $A\beta$ ) en plasma en sujetos sanos es limitada. Nosotros encontramos que los hombres mayores de 65 años presentan mayor presencia en plasma de los péptidos  $A\beta$  40 total y unido y  $A\beta$  42 total y unido,

frente a los de menor edad; sin embargo el ratio calculado  $A\beta_{40}$ libre/ $A\beta_{40}$  total es menor en la cohorte de menor edad.

- La actividad física realizada durante largo tiempo influye en la mayor o menor presencia a nivel plasmático de las proteínas beta-amiloides ( $A\beta$ ). Observamos mayor nivel de  $A\beta$  40 libre y total en plasma, y  $A\beta$  42 total en plasma en la población sedentaria frente a la población físicamente activa.
- En relación a la hipótesis de que cambios en los niveles de  $A\beta$  en sangre pueden reflejar también cambios en los niveles de  $A\beta$  en el cerebro como signo de una patología amiloide cortical y buscando la posible alteración estructural neurológica manifestada por los resultados obtenidos en los cuestionarios de función cognitiva, podemos afirmar que las concentraciones de  $A\beta_{40}$  libre, unida y total y algunas formas del péptido  $A\beta_{42}$  se relacionan con diferentes aspectos de la función cognitiva. Por tanto si la actividad física realizada durante años mejora los niveles de los péptidos amiloides en plasma, podemos esperar cierta mejora de la función cognitiva.
- La asociación entre la TA y la degeneración cognitiva se ha descrito como ambigua, pero según nuestros datos las cifras de Tensión Arterial más bajas de los sujetos activos se asocian con mejores resultados en la velocidad de procesamiento visual de la información, la atención dividida, el cálculo (PASAT) y en el test de memoria (T@M).
- En nuestra muestra de sujetos de 50 a 80 años, algunos tests de función cognitiva y memoria presentan asociación con los parámetros de composición corporal (IMC, perímetro abdominal, porcentaje de grasa corporal y kilos de grasa corporal), de modo. Así pues, el control de los componentes de composición corporal parece que se traduce en una mejora de la capacidad cognitiva.
- Los resultados del test de memoria T@M presentan asociación inversa con la glucosa, triglicéridos, ácido úrico y creatinina; en particular, el test de memoria de evocación libre presenta un gran número de asociaciones con glucosa, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, HDL-C y albúmina.
- La creatinina es el parámetro que mayor asociación presenta con los péptidos amiloides plasmáticos ( $A\beta$  40 libre y total en plasma,  $A\beta_{42}$  libre y total y el  $A\beta_{17}$  libre en plasma).

- Los sujetos APOE-ε4 no portadores presentan influencia de la actividad física en el ratio calculado  $A\beta_{40\text{libre}}/A\beta_{40\text{total}}$ , con menor ratio en el grupo activo, estas diferencias no aparecen en los APOE-ε4 portadores; esto podría indicar que los individuos predispuestos genéticamente pueden experimentar una mayor respuesta a la actividad física que los no portadores. La AF puede disminuir el riesgo genético y colocar a los sujetos que heredan al menos un alelo APOE-ε4 en igual riesgo a los no portadores.
- La mayor parte de los sujetos heredan el genotipo E3/E3 por lo que es el genotipo más común entre la población. Las lipoproteínas con APOE-3 son más efectivas que aquellas con APOE-4 en la protección contra la apoptosis neuronal. En los sujetos de nuestra muestra que heredan este genotipo encontramos diferencias en el ratio  $A\beta_{40\text{libre}}/A\beta_{40\text{total}}$  en función del nivel de AF, con menor ratio en los activos.
- Sólo un pequeño porcentaje de sujetos heredan el genotipo E2/E3 (en torno al 10-12%), este parece incrementar el crecimiento de neuritas y aminorar la pérdida de espinas dendríticas, ocasionando un efecto neuroprotector (Bu G, 2009). Los sujetos que heredan el genotipo E2/E3 presentan una asociación inversa entre el péptido  $A\beta_{42}$  unido en plasma y el gasto calórico/día invertido en la práctica de AF.
- La percepción de la salud empeora a medida que aumenta la edad. La actividad física influye en la percepción de la calidad de vida en la población. El deporte practicado durante años, potencia la socialización, la salud física y la salud psíquica en general. Es el grupo de sedentarios el que presenta peor función social y peor sumatorio mental.
- Encontramos diferencias en la calidad de vida medida mediante el test SF-36 y EQ-5D en los hombres de 50 a 80 años en función del nivel de AF.
- La población de 50 a 80 años que realiza ejercicio físico manifiesta tener una mejor calidad de sueño percibida frente a la población con un estilo de vida sedentario. En los mayores de 65 años el beneficio se extiende también a latencia de sueño, es decir, los activos tardan menos tiempo en conciliar el sueño que los sedentarios.



## **1.- INTRODUCCIÓN**

---



## **1.-INTRODUCCIÓN**

---

El sustrato biológico de la cognición sigue siendo un desafío para los investigadores. El término “cognición” se utiliza en el contexto científico para abordar “el proceso de pensamiento” o “los procesos mentales implicados en el conocimiento y en la comprensión”. Hace referencia a aspectos de diferentes campos de estudio por ejemplo, para la psicología se refiere al procesamiento de información por las funciones psicológicas sin necesidad de prestar atención a los mecanismos neuronales implicados, mientras que para la neurología, denota la capacidad de llevar a cabo tareas básicas, como la memorización de datos simples, tareas viso-espaciales o cálculos sencillos, tratando de identificar las regiones del cerebro que median en la realización de tareas (Kuljiš RO 2010).

La cognición tiene múltiples escalas y dimensiones y aspira a lograr una conexión completa del cerebro. Uno de los principales problemas para entender la cognición es comprender como se entrelazan los componentes neuronales, moleculares (neuromoduladores), eléctricos (neurotransmisores), y mecánicos (sinapsis), junto a otros componentes no neuronales del cerebro, y cómo todo ello es capaz de generar un producto tan complejo y misterioso como la cognición. La respuesta tradicional es aducir al principio de la Aparición o “Emergence”, que para la Filosofía es el principio de que una multiplicidad de interacciones relativamente simples entre los componentes da como resultado un Sistema Complejo con “propiedades emergentes”. El enfoque multidimensional de la cognición normal engloba tareas como los mecanismos de la conciencia, la naturaleza de las emociones y los mecanismos que subyacen en el desarrollo de la noción del Ser (Kuljiš R. O. 2010). Resulta chocante darse cuenta de las diferentes escalas de tiempo relevantes en la maquinaria de la cognición; la escala de la evolución biológica (millones de años) que conduce a la existencia de organismos específicos para la cognición, el desarrollo embrionario cerebral (semanas-meses), la transmisión sináptica (milésima de segundo), y por último el objeto de nuestro trabajo, la degeneración cerebro-cortical clínicamente evidente (meses-años) (Kuljiš R. O. 2010).

¿Cuáles serían entonces los factores responsables de la aparición y posterior presentación de manifestaciones clínicas de la degeneración cognitiva con su correspondiente escala de tiempo de demora?

Aunque la aparición de la demencia se atribuye a menudo al envejecimiento, esta explicación es por sí sola vaga, no somos capaces de comprender con exactitud cómo afecta el envejecimiento a cada uno de los múltiples componentes del cerebro, y además, algunos de los factores causales son desconocidos, al igual que los parámetros responsables de la demora en la aparición de las manifestaciones clínicas en los pacientes (Kuljiš R. O. 2010).

La disfunción cognitiva en la edad avanzada es una situación que atañe a la propia vida, que se ve afectada por la genética, el desarrollo y el estilo de vida, la acumulación de lesiones neuronales, la reserva cerebral innata y adquirida, los mecanismos compensatorios y el declive relacionado con la edad. La interacción diversa de todos estos factores implica variaciones en los resultados cognitivos de las personas adultas, a esto también se suma los particulares cambios patológicos del cerebro asociados con la edad. Esta visión holística nos abre la puerta y nos ofrece la oportunidad de explorar los diversos factores que subyacen a la degeneración cognitiva (Savva GM, 2009).

### 1.1. FUNCIÓN COGNITIVA Y ENVEJECIMIENTO.

---

El envejecimiento normal se asocia con un cierto declive en el rendimiento de la función cognitiva. Tanto los cambios cognitivos generales como los cambios en la memoria en particular, declinan en grado variable entre los individuos a medida que aumenta la edad, existiendo un mayor riesgo de sufrir patologías neurodegenerativas que cursan con demencia, siendo la enfermedad más común el Alzheimer. Se estima que el número de personas que sufrirán algún tipo de demencia en el mundo aumentará de 35,6 millones en 2010 a 115,4 millones en 2050, lo que representa un gran desafío médico, social y económico para los individuos, las familias y los sistemas de salud de todo el mundo (World Alzheimer Report 2009).

El envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas cerebrales, provocan alteraciones de las capacidades cognitivas que a menudo, constituyen el eje central de las manifestaciones clínicas. La evaluación neuropsicológica es el único método disponible para valorar clínicamente el deterioro cognitivo leve (DCL), por lo que constituye un papel fundamental en el diagnóstico clínico, seguimiento y evaluación de la efectividad terapéutica sobre la cognición (Weintraub, S 2000). En el envejecimiento, el problema estriba en diferenciar los trastornos cognitivos leves de la demencia, por ello, conocer el rendimiento de la memoria y la capacidad de aprendizaje en el envejecimiento normal se erige como una pauta importante para la detección del DCL (Flicker, C 1991).

Los estudios cognitivos demuestran que la capacidad de recuerdo se deteriora con la edad. Hacia los 50 o 60 años de edad, muchas personas perciben dificultades en el recuerdo de nueva información, evocación de palabras o nombres familiares. A partir de los 70 años estas quejas se tornan mucho más frecuentes y son un motivo habitual de consulta médica (Golomb, J 2001). Sin embargo, la memoria no es una entidad única y unitaria, existen varios tipos disociables de memoria mediados por distintas estructuras y subsistemas neuronales. Es obligado preguntarse, si el envejecimiento afecta a todos por igual o si sus efectos son selectivos, con distinto grado de afectación en unos u otros de estos sistemas. El estudio de PJ Visser en 2002 concluye que la capacidad para detectar pacientes con alta probabilidad de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer de entre los que presentan una mínima alteración cognitiva, aumenta cuando los datos de edad y

función amnésica se combinan con medidas de atrofia del lóbulo temporal. En los test de memoria estandarizados, por ejemplo, no todos los sujetos de edad avanzada muestran un declive significativo, aunque la prevalencia global de declive aumenta con la edad (Golomb J, 2001).

Kral (1962) acuñó el término de olvido benigno asociado a la edad para describir el déficit leve de memoria que presentan las personas ancianas y que no empeora con el paso del tiempo. Posteriormente, este término ha ido sufriendo variaciones tratando de ganar precisión. Se han propuesto distintas definiciones formales que han dado lugar a entidades como; alteración de memoria asociada a la edad (AMAE) (Crook et al, 1986); olvido de la edad avanzada (OEA) (Blackford y La Rue, 1989); deterioro cognitivo asociado al envejecimiento (Levy, 1994); o deterioro cognitivo asociado a la edad (DECAE) (APA, 1994). Todos estos términos, pretenden definir grupos de sujetos que presentarán un discreto deterioro cognitivo con el paso del tiempo. Actualmente, es incierto si el hecho de cumplir los criterios diagnósticos para estas entidades realmente implica inestabilidad cognitiva (Golomb et al., 2001). De hecho, como apunta Golomb y colaboradores, la cuestión acerca de cuánta alteración de memoria es consistente con el envejecimiento normal y cuánta indica la presencia de una enfermedad neurológica no tiene una respuesta fácil. El cuadro 1 resume los criterios diagnósticos para la Alteración de Memoria Asociada a la Edad (AMAE), según el grupo de trabajo del National Institute of Mental Health (NIMH). Por AMAE se entiende el cambio en la memoria que se produce en el curso del envejecimiento normal y se caracteriza por dos componentes principales: dificultad en la adquisición de nueva información, y disminución de la capacidad de evocación de la información como exacerbación de la dificultad normal del recuerdo espontáneo. La causa biológica de esta disfunción se atribuye a la pérdida celular, cambios bioquímicos y atrofia de las estructuras temporales medias (Cummings y Mega, 2003).

**CUADRO 1: Criterios diagnósticos de la pérdida de memoria asociada a la edad (AMAE)**

Crook et al. (1986)

- ❖ Paciente mayor de 50 años de edad
- ❖ Quejas subjetivas de pérdidas de memoria reflejadas en la vida cotidiana como dificultad para recordar nombres de personas conocidas
- ❖ Aparición de la pérdida de memoria descrita como gradual
- ❖ Rendimiento de las pruebas de memoria con al menos una desviación estándar por debajo de la media establecida para jóvenes adultos en la prueba estandarizada de memoria secundaria (memoria reciente) con datos normativos adecuados
- ❖ Comprobación de una función intelectual normal por una escala de inteligencia de adulto Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale/WAIS)
- ❖ Ausencia de demencia determinada por una puntuación de 24 o más en el examen del minimal (Mini-mental State Examination/MMSE)

## Envejecimiento y sistemas de memoria

La literatura aporta una visión más o menos clara de la influencia del envejecimiento en los tipos de memoria (Craik y Jennings, 1992); así las diferencias ocasionadas por la edad son mínimas en tareas de memoria procedimental o implícita, muy leves en tareas de memoria semántica e importantes en tareas de memoria episódica, si bien, tanto los cambios cognitivos generales como los cambios en la memoria en particular, declinan en grado marcadamente variable entre los distintos individuos. A continuación se describen las diferencias encontradas en los diferentes tipos de memoria en función de la edad del individuo y sus principales manifestaciones clínicas:

- *Memoria implícita*: Hace referencia a aspectos relacionados con la memoria procedimental y el sistema de representación perceptiva. Engloba aquellas tareas que no requieren recolección consciente de información, en oposición con la memoria explícita que sí precisa. Los estudios que indican la posible influencia de la edad en la memoria implícita demuestran que las diferencias cuando las hay son mínimas (Craik y Jennings, 1992).
- *Memoria primaria (o memoria a corto plazo)*. Conocido como efecto de recencia, o recuerdo de los últimos elementos presentados, por ejemplo en la tarea de recuerdo libre de una lista de palabras. Parkinson (1982), halla una diferencia aproximada de un punto entre adultos jóvenes y ancianos. Babcock y Salthouse (1991) mostraron que declina más con la edad el recuerdo de palabras que el de dígitos. Las personas mayores suelen realizar peor las tareas relacionadas con la memoria de trabajo por déficits relacionados con el rendimiento cognitivo (Craik y Jennings, 1992). La memoria de trabajo no cumple una función simple de almacenamiento, sino que realiza una función de tratamiento y manipulación de la información, los adultos mayores disponen de menos recursos para este tipo de memoria como es la atención selectiva, atención dividida, función ejecutiva, resistencia a la interferencia... (Holtzer R, 2004).
- *Memoria semántica*. Se mantiene relativamente intacta en el anciano (Shacter DL, 1991). Sin embargo, en comparación con los jóvenes, los adultos mayores muestran más dificultades en encontrar las palabras exactas para denominar objetos o en tareas de similitud entre conceptos, pero parece que tales problemas están más relacionados con el acceso al léxico que con la memoria semántica en sí misma (Dalla G, 2001), sin embargo, cuando el conocimiento es específico y no pueden describirlo de modo alternativo, por ejemplo en el recuerdo de nombres, es cuando aparecen los déficit asociados a la edad (Craik FIM, 2002).
- *Memoria episódica*. Es el sistema de memoria más afectado por el envejecimiento y por el curso de enfermedades neurodegenerativas (Dalla G, 2001), de hecho, cuando las personas

mayores se quejan de su mala memoria, normalmente se refieren a un declive en la memoria episódica para hechos sucedidos de forma relativamente reciente. La capacidad de almacenamiento está relativamente preservada, mientras que las pérdidas relacionadas con la edad están bien en los procesos de codificación, en los de evocación o en ambos (Craik, FIM, 2002). Nilsson (2003) sostiene que es a partir de los 55-60 años de edad cuando se produce una disminución significativa en el rendimiento y que hasta los 70 años, aproximadamente, el rendimiento de las mujeres es significativamente superior al de los hombres, aunque estas diferencias tienden a desvanecerse en edades más avanzadas.

## 1.2 DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

---

La prevalencia global de demencias entre la población actual se prevé que probablemente que se duplicará cada 20 años, diagnosticándose un nuevo caso de demencia cada 4 segundos o lo que es lo mismo 7,7 millones de casos por año, así también podemos calcular que más de 600 millones de personas en el mundo vivirán con esta enfermedad en los próximos 40 años.

Informes de expertos en la materia revelan que nuestros sistemas de salud no están preparados para este nuevo reto al que debe enfrentarse la Salud Pública ni desde un punto de vista social ni económico. En 2010 el informe sobre la situación Mundial del Alzheimer investigó el costo económico de la demencia, que en ese año fue de 604 billones\$, el equivalente del 1% del producto interior bruto global. Si la demencia fuera un país sería el más grande en términos de producto interior bruto, figuraría entre Turquía e Indonesia. Dentro de estos gastos, los costes médicos representan menos del 20% de esa cantidad, siendo la atención social la que mayor gasto requiere para residencias u otras instalaciones de cuidado y para el cuidado informal, porque muchas personas que cuidan a un familiar pierden sus empleos o necesitan trabajar a tiempo parcial (Wortmann M, 2012). Estos datos deben llamar la atención a los profesionales sanitarios para trabajar activamente en la prevención de la demencia.

La demencia, es un síndrome adquirido en el que hay una disminución en la memoria y el pensamiento, suficiente como para interferir con el desempeño de las tareas o actividades cotidianas. Algunos individuos muestran déficits sólo en la memoria, y otros tanto en la memoria como en otros dominios cognitivos que son indicativos de patología aunque no lo suficientemente severa como para ser calificada de “demencia”.

La mayor parte de las personas que desarrollan demencia pasan por una etapa de transición que algunos denominan como “demencia muy suave” y otros como “deterioro cognitivo leve (DCL)” o “deterioro cognitivo no demencia”. Hay diferentes factores causales que pueden llevar al deterioro

cognitivo y/o demencia; enfermedades neurodegenerativas, lesiones vasculares, infecciones, tumores...(Perrin RJ, 2009)

El deterioro cognitivo amnésico es una condición común en las personas mayores, principalmente caracterizado por la pérdida de memoria, y aunque puede haber otras ineficiencias sutiles, la función cognitiva general y las actividades de la vida diaria están preservadas. El significado de este concepto varía desde:

- 1) un estado de transición entre la normalidad y la demencia,
- 2) una fase temprana de la enfermedad de Alzheimer,
- 3) una condición inestable que puede evolucionar a la demencia o incluso puede volver a la normalidad.

Independientemente de la conceptualización, la mayoría de los pacientes con DCL se convierten a la Enfermedad de Alzheimer (EA) con el tiempo (Modrego PJ, 2011). Un meta-análisis de los ensayos clínicos en el DCL ha puesto de manifiesto que el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa no retrasa el inicio de la EA (Birks J, 2006), sin embargo, en pacientes que ya presentan la enfermedad de forma leve a moderada, los inhibidores de la colinesterasa pueden retrasar el deterioro cognitivo y el la salud en general al menos durante 6 meses. Dado que no es rentable el tratamiento de todos los pacientes con DCL, se investiga en la búsqueda de biomarcadores capaces de predecir la conversión al estado de demencia y así poder decidir iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible a los pacientes con alto riesgo de evolucionar a EA.

La evaluación de la neurodegeneración de los sujetos de edad avanzada mediante pruebas cognitivas específicas es particularmente útil para situaciones clínicas en las que existen signos y síntomas cognitivos sutiles de alteración de la memoria o signos que se confunden con otras patologías médicas como la depresión. Disponemos de gran variedad de pruebas neuropsicológicas que pueden utilizarse para evaluar con precisión los diferentes dominios cognitivos, incluyendo orientación, intelecto, lenguaje, memoria, atención, concentración, función ejecutiva, habilidades visuales/perceptuales, función sensoria motora, humor y personalidad. Éstas también son útiles para el seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo en relación con una línea de base establecida.

En España han habido varios proyectos que proporcionan datos sobre los instrumentos usados para evaluar y diagnosticar la demencia como la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) y Barcelona Neuropsychological Test-Shortened Versión (Peña-Casanova, 1997), Boston Naming, Stroop Color-Word Interference Test, Trail Making Test Visual Object y Space Perception Battery-Abbreviated (Peña-Casanova, 2009), Group for the Study and Multicenter Registry of Incident

Cases of Dementia in Spain (GERMCIDE) neuropsychological protocol (Manubens, 2005), Blessed Dementia Rating Scale (Peña-Casanova 2005) y Rapid Disability Rating Scale-2 (Monllau, 2006). Sin embargo hay relativamente menos información sobre el uso de los test que valorarían la percepción visual, procesamiento de la información y la habilidad de aprendizaje de una lista de palabras.

Si bien y a pesar de todo ello, actualmente, el diagnóstico de la demencia por Enfermedad de Alzheimer sólo puede confirmarse con certeza clínica mediante la autopsia.

### 1.3 LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alois Alzheimer en 1907 describe por primera vez una forma de demencia que posteriormente se conocería como Enfermedad de Alzheimer (EA). Se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo que generalmente comienza con el deterioro en la capacidad de memoria reciente, pero que posteriormente y de manera inevitablemente afecta a todas las funciones intelectuales, lleva a la total dependencia para las actividades básicas de la vida diaria y ocasiona la muerte prematura. Las manifestaciones patológicas de la enfermedad de Alzheimer incluyen placas amiloides extracelulares neuríticas difusas y ovillos neurofibrilares intracelulares acompañados por microgliosis reactiva, distrofia neurítica y pérdida de neuronas y sinapsis, si bien, estas lesiones patológicas no explican completamente las características clínicas de la enfermedad. Las causas que subyacen a estos cambios son desconocidas, pero el avance en la edad de la población, junto a los antecedentes genéticos y otros factores no genéticos juegan un papel primordial en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (Mayeux R, 2012).

### DEFINICIÓN Y CRITERIOS

Los criterios para el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Alzheimer (EA) se establecieron por el Instituto Nacional de Neurología y Trastornos Comunicativos y de Trazo (NINCDS) y el grupo de trabajo de la Enfermedad de Alzheimer y la Asociación de Trastornos Relacionados (ADRDA) en 1984 (McKhann G, 1984). Estos criterios fueron universalmente adoptados y han sobrevivido intactos sin modificación durante más de un cuarto de siglo. Se desarrollaron con la intención de asociar con mayor precisión los síntomas clínicos con las manifestaciones neuropatológicas tras la muerte de pacientes enfermos. Sin embargo, en estos últimos años se han producido importantes avances en la comprensión de la EA, en la capacidad para detectar el proceso fisiopatológico y se han producido cambios en la conceptualización sobre el espectro clínico de la enfermedad.

El conocimiento acerca de la neuropatología de la EA se ha ampliado durante el último cuarto de siglo, se han publicado varios conjuntos de criterios para el diagnóstico neuropatológico, incluyendo uno inicial de la NIA (Khachaturian ZS, 1985), otro que ayudará a definir los criterios

de diagnóstico, a evaluar la patología que conduce a una mejor comprensión de los primeros cambios subclínicos y a establecer un registro de la enfermedad (CERAD) (Mirra SS, 1991) y otro de la NIA-AA que es el más ampliamente utilizado actualmente, los criterios de NIA-Reagan Instituto (Hyman BT. 1997).

Desde mediados de 1990 una amplia literatura hace referencia a que los déficits cognitivos que acompañan a la EA evolucionan gradualmente hasta alcanzar el deterioro funcional en las actividades de la vida diaria. La escala de clasificación de demencia clínica refleja la evolución gradual de la severidad de la enfermedad (Morris JC. 1993). Los criterios de 1984 no sirven para definir el deterioro cognitivo que no alcanza el umbral de demencia porque el conocimiento de las demencias no Alzheimer era rudimentario, impreciso en la forma de distinguir entre la demencia por EA y otras alternativas, como los desórdenes sistemáticos reversibles (enfermedad de tiroides, deficiencia de vitamina B12...) que fueron comúnmente declarados como demencia por EA. Tampoco existía el concepto de Enfermedad de Lewy Body, pero sí existía una demencia fronto-temporal debida a algo distinto de la enfermedad de Pick (que se pensaba que era extremadamente rara y no diagnosticable en vida). El concepto de afasia por Enfermedad Neurodegenerativa se describió posteriormente (Gomo-Tempini ML, 2011) y los síntomas neuropsiquiátricos se asociaron con la EA a consecuencia de que el primer caso de EA tuviera delirios prominentes. Ha sido en la última década cuando ha surgido un mejor entendimiento de las distinciones y superposiciones de las demencias no EA con EA.

En 2009 se llegó al consenso de que debían revisarse estos criterios para incorporar los avances científicos en este campo. En respuesta a esta necesidad sentida, el National Institute on Aging (NIA) y la Alzheimer Association (AA) patrocinaron en 2009 una serie de reuniones de la Mesa Consultiva cuyo propósito era establecer un proceso de revisión del diagnóstico y la investigación de criterios de continuidad de la EA. Se formaron 3 grupos de trabajo bajo la supervisión de la NIA y AA. A un primer grupo le fue asignado la tarea de formular criterios de diagnóstico para la fase de demencia de la EA, el segundo grupo se centró en los criterios diagnósticos para la fase sintomática de pre-demencia de la EA y al tercer grupo se le propuso establecer una agenda de investigación para la fase asintomática, preclínica de EA. Los documentos finales se presentaron simultáneamente a principios de 2011 a la NIA para su revisión. En los criterios revisados de NIA-AA se hace una distinción semántica y conceptual entre los diversos síndromes clínicamente observables con expresiones clínicas cualitativas y cuantitativas y los procesos fisiopatológicos de la EA que subyacen en el síndrome (McKhann GM, 2011).

Los criterios de NINCDS-ADRDA originales fueron diseñados con la expectativa de que en la mayoría de los casos, los sujetos que cumplieran los criterios clínicos tendrían EA como patología

subyacente. Se creía que la EA como muchas otras enfermedades del cerebro, siempre exhibía una estrecha correspondencia entre los síntomas clínicos y la patología subyacente, pero se vio que estas correlaciones no se correspondían. Casi 30 años después se ha clarificado que esta correspondencia clínica patológica no es siempre consistente, por ejemplo, una amplia patología de placas amiloides puede estar presente con ausencia de cualquier síntoma obvio y fisiopatológicos de la EA. En consecuencia, en los criterios revisados de NIA-AA, se hace una distinción semántica y conceptual entre los procesos fisiopatológicos de EA y los síndromes que resultan y que son clínicamente observables. El esfuerzo actual por redefinir el diagnóstico clínico de los trastornos sintomáticos y preclínicos asociados con manifestaciones fisiopatológicas, asume un papel primordial en la EA, es decir, la presencia de al menos un moderado número de placas neuríticas que contiene B-amiloide en una sección microscópica de baja potencia en alguna región de la neocorteza y la distribución regional de ovillos neurofibrilares correspondiente a patología Braak y Braak stage IV o superior seguirá definiendo la entidad neuropatológica de EA (Jack CR Jr, 2011).

## **FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD**

---

En 2005, un grupo de expertos internacionales alcanzó un consenso sobre la prevalencia e incidencia de demencia estimada en 14 regiones de la Organización Mundial de la Salud basada en datos epidemiológicos de años recientes. Los resultados sugirieron que 24,2 millones de personas vivían con demencia, con 4,6 millones de nuevos casos anuales. América del Norte y Europa occidental tienen la mayor prevalencia de demencia a los 60 años (6,4 y 5,4%), seguido de América Latina (4,9%) y China (4%). Las tasas de incidencia anual (x 1.000) para estos países se estimaron en 10,5 para América del Norte, 8,8 para Europa occidental, 9,2 para América Latina y 8,0 para China, aumentando exponencialmente con la edad en todos los países, especialmente a través de las séptima y octava década de la vida.

La tasa de prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, aumentando notablemente después de los 65 años (Mayeux R, 2012). Los estudios ilustran el aumento constante en las tasas de incidencia con el aumento de la edad de aproximadamente 0,5% por año desde los 65-70 años al 6-8% para individuos de 85 años. Dos son los factores principales que contribuyen a la dificultad en el establecimiento de tasas de incidencia de EA, el primero es determinar la edad de inicio y el segundo definir la población libre de la enfermedad.

## **FASES DE LA ENFERMEDAD**

---

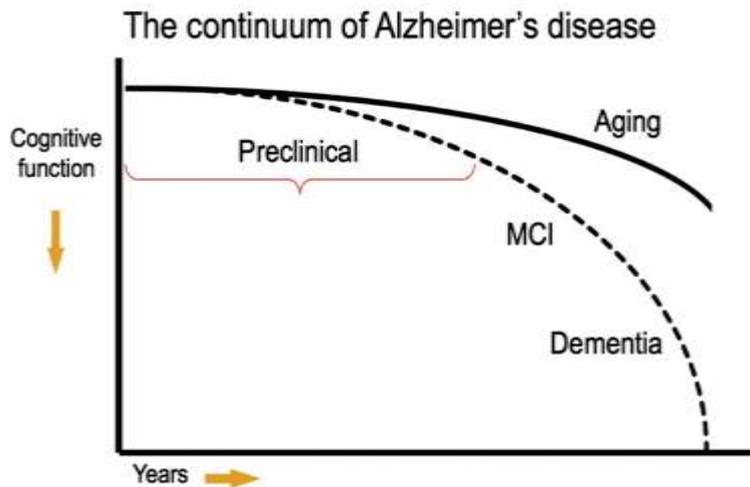
Se han descrito factores biológicos relacionados con la Enfermedad de Alzheimer. Estos, bien sean de tipo genético o ambiental, contribuyen o desencadenan los procesos por los que dichos factores acaban destruyendo la célula nerviosa y conduciendo a la enfermedad. Los datos demuestran que la intervención temprana con estimulación cognitiva (ejercicio mental), ejercicio físico, tratamiento

de los factores de riesgo de la enfermedad, psicoterapia y otras intervenciones en combinación con medicamentos, pueden ser eficaces para demorar el inicio de la demencia en la EA, pero si la primera intervención temprana se lleva a cabo en el momento del diagnóstico de la enfermedad ya sería demasiado tarde, porque la EA se habría instaurado (Emery VO., 2011).

La neurodegeneración es el aspecto patológico de la enfermedad más estrechamente relacionado con el deterioro cognitivo (Savva GM, 2009). Estudios de correlación clínico-autopsia demuestran una correlación más estrecha entre patología neurofibrilar y deterioro cognitivo que entre patología amiloide y deterioro cognitivo (Bennett DA, 2004). En un estudio con sujetos ancianos cognitivamente normales mayores de 65 años, el 30% cumplía criterios neuropatológicos (imágenes de amiloide en PET y valores de proteínas amiloides en líquido cefalorraquídeo) a pesar de estar aparentemente libres de sintomatología cognitiva (Savva GM, 2009). Estos datos se correlacionan con la prevalencia de demencia por EA una década más tarde (Rowe CC, 2010) y podemos interpretar que existe una secuencia ordenada en el tiempo entre el desarrollo de la patología de la EA y sus posteriores consecuencias clínicas (Ingelsson M, 2004. Perrin RJ, 2009), es decir, que en vez de desarrollarse simultáneamente la patología amiloide y la neurodegenerativa (formación de ovillos neurofibrilares y la pérdida de la sinapsis neuronal), estos procesos pueden desarrollarse en diferentes escalas de tiempo. Se cree que primero se desarrolla la patología amiloide durante la larga fase preclínica, y posteriormente la neurodegenerativa con aparición de ovillos neurofibrilares antes de la fase sintomática de la EA (Jack CR, 2009).

Así pues, la EA no es una enfermedad homogénea, sino multifactorial. Tal y como muestra a continuación el Cuadro 2, existe evidencia de que la EA se instaura de 10 a 20 años antes de cualquier manifestación clínica, en lo que se conoce como *fase preclínica*; posteriormente de forma insidiosa y progresiva los pacientes comienzan a presentar los primeros síntomas, con un cambio gradual y progresivo en la memoria episódica que se caracteriza por una alteración en el recuerdo libre de la información, falla la codificación en el circuito hipocampal, en esta fase se produce un estado clínico de deterioro cognitivo amnésico, sin demencia, y sin pérdida de autonomía, es la *fase prodrómica*.

## CUADRO 2: Modelo de la trayectoria clínica de la EA



La etapa preclínica precede al deterioro cognitivo leve (MCI) y abarca las mutaciones presintomáticas, individuos asintomáticos con biomarcadores positivos en situación de riesgo para la progresión de MCI a EA y demencia, así como biomarcadores positivos en individuos que han demostrado una disminución sutil de su propia línea de base que excede la esperada en el envejecimiento normal, pero que no cumplen criterios para MCI. Representa un modelo hipotético para el continuo proceso

El Deterioro Cognitivo Leve constituye la fase prodrómica de la EA, las personas con Deterioro Cognitivo Amnésico avanzan a EA probablemente a un ritmo de 10% y 15% por año (Fjell AM, 2010).

El diagnóstico de la EA se lleva a cabo gracias a síndromes clínicos pero con ausencia de pruebas definitivas de patología subyacente, muchos de los biomarcadores que proporcionarían información no se utilizan de manera rutinaria en la atención y valoración clínica diaria del paciente.

## EVALUACIÓN DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS

Tal y como se ha especificado anteriormente, el envejecimiento conlleva la disminución en algunos tipos memoria y en las funciones cognitivas, especialmente en relación con la codificación de la nueva información (Mormino EC, 2009). Los profesionales del ámbito de la salud disponen de un gran número de test que de manera sencilla les ayudan a monitorizar las capacidades cognitivas de esta población, dibujando una línea de base de normalidad para poder evaluar las modificaciones y oscilaciones que darían la voz de alarma de la alteración de esta normalidad y el inicio del deterioro cognitivo.

Se ha descrito la disminución de la memoria en la EA, pero a veces es polémico el momento exacto de su aparición, al no conocer el punto de partida de los sujetos y la puesta en escena de déficits en otros dominios cognitivos.

El deterioro de la memoria episódica en fases incipientes de la EA se relaciona con la deposición de ovillos neurofibrilares tanto en la corteza como en el hipocampo. La evaluación de los dominios cognitivos puede ser un valor predictivo de la evolución del deterioro cognitivo hacia la demencia. En cualquier batería de pruebas neuropsicológicas se debería incluir (Carter SF, 2012):

- pruebas de memoria semántica o de lenguaje
- pruebas de memoria episódica o codificación específica de la información para la ganancia del recuerdo mediante pistas semánticas
- pruebas de memoria primaria de trabajo
- pruebas de memoria implícita

## FACTORES GENÉTICOS

CUADRO 3: Variaciones genéticas asociadas con la Enfermedad de Alzheimer (Mayeux R, 2012)

Gene	Main alteration	Presumed mechanism
Amyloid precursor protein ( <i>APP</i> )	Mutation	Autosomal dominant, mostly early onset
Presenilin 1 ( <i>PSEN1</i> )	Mutation	Autosomal dominant, mostly early onset
Presenilin 2 ( <i>PSEN2</i> )	Mutation	Autosomal dominant, mostly early onset
Apolipoprotein-E ( <i>APOE</i> )	Common variant	Familial and sporadic, late onset
Sortilin-related receptor, I (DIR class) A repeats-containing ( <i>SORL1</i> )	Common variant	Familial and sporadic, late onset
Clusterin ( <i>CLU</i> )	Common variant	Sporadic, late onset
Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein ( <i>PICALM</i> )	Common variant	Sporadic, late onset
Complement component (3b/4b) receptor 1 ( <i>CR1</i> )	Common variant	Sporadic, late onset
Bridging integrator 1 ( <i>BIN1</i> )	Common variant	Sporadic, late onset

La EA se ha dividido en: 1) aparición precoz (antes de los 60 años de edad) y 2) aparición tardía (a partir de los 60 años), siendo esta segunda la que se presenta en la mayoría de los pacientes con Alzheimer (>95%) (Brickell KL, 2006).

Aunque muchos pacientes con EA tienen una historia familiar de enfermedad, rara vez se hereda de forma predecible (Braskie MN, 2012). Las familias que presentan un patrón autosómico dominante constituyen alrededor de un 13% de los casos de aparición precoz. El análisis molecular de las familias afectadas por un comienzo precoz ha permitido la identificación de mutaciones en tres genes diferentes que son las responsables de la enfermedad:

- 1) el gen que codifica la proteína precursora del péptido amiloide (APP),
- 2) el gen de la presenilina 1 (PSEN1)
- 3) el gen de la presenilina 2 (PSEN2).

Sin embargo, estos genes están implicados en menos del 5% del total de casos de EA, el resto de los pacientes son en su mayoría casos de presentación tardía, o no tipados, donde la enfermedad aparece como resultado de una interacción compleja entre factores ambientales y rasgos genéticos de predisposición individual (Hoenicka J, 2006).

En las formas genéticas de aparición temprana de la EA se observa la acumulación anormal de proteínas beta-amiloide (A $\beta$ ) a nivel cerebrovascular debido al incremento de APP, a alteraciones en la subunidad amiloide de APP o al procesamiento anormal de APP (presenilina 1 y 2). Las plaquetas constituyen una importante fuente periférica de APP. Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de ARN mensajero, APP y el deterioro cognitivo (Vignini A, 2011).

La Apolipoproteína es el principal componente de las apoproteínas en los quilomicrones. Tiene afinidad por un receptor específico que se encuentra en los hepatocitos y otras células del

organismo. Es esencial para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. El defecto en la producción de APOE causa un trastorno lipídico llamado disbetalipoproteinemia, en la que se eleva las concentraciones de colesterol y triglicéridos en sangre. La APOE se sintetiza por un gen que se encuentra en el cromosoma 19. El gen es pleomórfico, con tres alelos principales, ApoE2, ApoE3 y ApoE4, que traducen tres isoformas de la proteína ApoE-ε3 normal, ApoE-ε2 y ApoE-ε4 disfuncionales, esta última involucrada en una mayor sensibilidad a contraer la EA.

APOE-3 incrementa el crecimiento de neuritas, mientras que APOE-4 parece no aumentarlo. También es diferencial la regulación de la formación de espinas dendríticas durante el envejecimiento. Lipoproteínas con APOE3 son más efectivas que aquellas con APOE-4 en la protección contra la apoptosis neuronal (Bu G, 2009)

Una gran cantidad de estudios de genética molecular han implicado al alelo epsilon4 del gen Apolipoproteína-E (APOE) como un factor de riesgo en casi todas las poblaciones estudiadas (Hoenicka J 2006, Brickell KL 2006). Se ha hallado que:

1. La apolipoproteína-E4 (ApoE4) fue 3,3 veces más frecuente en personas con antecedentes familiares de EA (Balasa M, 2011)
2. Los niveles de ApoE4 presentes en el plasma se modifican con la EA y se correlacionan con el nivel de patología de la enfermedad (Gupta VB, 2011)
3. Puede desempeñar un papel importante en los casos de aparición temprana (Brickell KL, 2006)
4. Constituye un factor de riesgo genético para las formas tardías porque participa en el tráfico de las proteínas beta-amiloides (Aβ) (Hoenicka J 2006).

En resumen, podemos decir que el factor de riesgo más poderoso para desarrollar enfermedad de Alzheimer es la edad, si bien, otros factores de riesgo asociados son una historia familiar de EA, el genotipo de la apolipoproteína-E (APOE) concretamente el ApoE-ε4 (cuya frecuencia se elevó significativamente en poblaciones enfermas y en personas que presentaban una aparición temprana de la enfermedad) y la acumulación cerebral anormal de proteínas beta-amiloides (Aβ) por alteración o incremento de Amyloid Precursor Protein (APP).

## CAMBIOS EN LAS ESTRUCTURAS CEREBRALES

---

El momento de muerte de cualquier neurona es un proceso aleatorio. La cinética de la pérdida de células puede ser descrita por el diferencial de la ecuación  $\frac{dX}{dt} = -\tau(t) \times X$  donde X es una variable medida que refleja el daño celular o pérdida, T (t) designa el riesgo de muerte de las neuronas en el

tiempo de la edad  $t$  y puede ser estimado si el riesgo es exponencialmente decreciente en la medida  $\tau(t) = \tau_0 e^{-a(t-D)}$  donde  $\tau_0$  designa la probabilidad inicial de la muerte celular,  $a$  es una constante y  $D$  es el retardo o el tiempo antes de que comience la muerte, si el riesgo es constante, se puede expresar como  $\tau(t) = \tau_0$ . Un tipo exponencialmente decreciente indica que la probabilidad de muerte celular disminuye en proporción directa con el número de las células restantes (Foster PP, 2011). El proceso neurodegenerativo es rápido y la mayor cantidad de neuronas se pierde durante la fase inicial, por lo que cualquier proceso de mitigación en esta fase puede tener un impacto en la prevención de la neurodegeneración. Por ello, el ejercicio podría tener un efecto poderoso si se llevase a cabo muy temprano años antes de este proceso.

Las proteínas insolubles con propiedades amiloides comienzan a agregarse en las placas  $A\beta$  y ovillos neurofibrilares en el DCL y EA siendo más raro en el envejecimiento normal (Small et al, 2004). La curva que representa la pérdida progresiva de rendimiento cognitivo como una función del tiempo puede ser expresada por la siguiente expresión logarítmica  $\psi(t) = \frac{-1}{\text{Log}(B - c \times t)}$  donde  $B$  y  $c$  son constantes. El descenso en el rendimiento cognitivo puede no ser proporcional a la fracción de las células restantes o a  $T(t)$ , por ejemplo en el hipocampo, más bien  $\psi(t)$  puede estar inversamente relacionado con  $T(t)$  que significa que el rendimiento puede ser aceptable mientras que una significativa destrucción neuronal ya se ha producido. Sin embargo, es complicado equiparar la experimentación animal o en cultivo celular con los estudios en humanos (Foster PP, 2011).

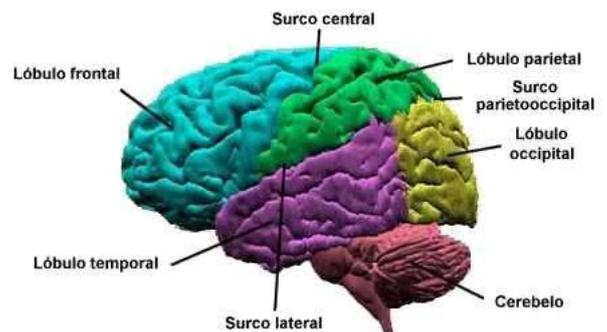
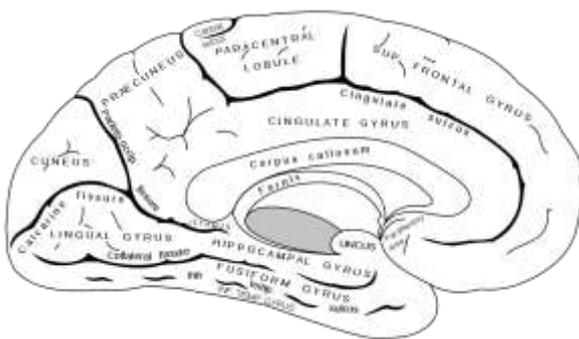
Las zonas cerebrales más susceptibles a la pérdida de neuronas en la EA son de dos tipos:

1. Principales:

- a. El hipocampo. Se localiza en el interior de la parte medial o interna del lóbulo temporal, bajo la superficie cortical. Junto al subículo y el giro dentado compone la llamada formación hipocampal. Responsable de la memoria espacial.
- b. El Lóbulo temporal. Localizado frente al lóbulo occipital, aproximadamente detrás de cada sien, desempeña un papel importante en tareas visuales complejas, es la corteza primaria del cerebro de la audición y lenguaje. El lóbulo temporal medial, forma parte del lóbulo temporal e incluye un sistema de estructuras anatómicamente relacionadas básicas para la memoria implícita, el recuerdo consciente de hechos y eventos. Incluye la región hipocampal (los campos CA, el giro dentado y el complejo subicular), la corteza perirrinal, endorrinal y parahipocampal adyacentes.

2. Secundarias: Otras regiones de la corteza que también experimentan la deposición amiloide, gliosis y atrofia durante la fase preclínica de la EA (Perrin RJ, 2009):

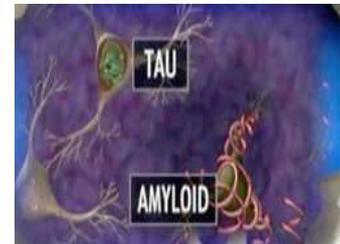
- a. La corteza cingulada posterior: en el área media del cerebro, envuelve parcialmente al cuerpo calloso que es el nexo entre los dos hemisferios cerebrales. Resulta ser la quinta circunvolución del área temporal del cerebro. El uncus (que en latín significa *gancho* debido a su forma) o parte del giro cingulado relacionada con la corteza cerebral se denomina corteza cingulada, es parte integrante del sistema límbico y se encuentra involucrado en la formación de emociones, procesamiento de datos básico referidos a la conducta, aprendizaje y memoria.
- b. El precuneus: pequeña circunvolución en forma de cuña en la superficie medial del lóbulo parietal del cerebro, delimitada posteriormente por el surco parieto-occipital y anteriormente por el lóbulo paracentral. Está involucrado con la memoria episódica, procesamiento viso-espacial, y aspectos de la conciencia.
- c. El lóbulo parietal: se halla por detrás de la cisura de Rolando y por encima de la cisura lateral. Encargado de las percepciones sensoriales externas (manos, pies, etc.): sensibilidad, tacto, percepción, temperatura, dolor...
- d. El lóbulo frontal: situado en la parte anterior, por delante de la cisura de Rolando. Este da la capacidad de moverse (corteza motora), de razonar, resolución de problemas, parte del lenguaje y emociones.



La atrofia del volumen del hipocampo se produce a un ritmo de 1,7% al año en individuos mayores de 60 años (Raz N, 2006). Un mayor aumento en la pérdida de este volumen se ha asociado con la EA y algunos autores como Mormino EC en 2009 sugieren que la patología beta-amiloide ( $A\beta$ ) y la atrofia del volumen del hipocampo están directamente relacionados, mientras que la patología  $A\beta$  y disminución de memoria episódica tiene una relación indirecta y podría estar mediada en mayor medida por la atrofia hipocampal.

Las principales características neuropatológicas cerebrales descritas en la EA son:

1.- Los ovillos neurofibrilares intracelulares. Existe una anormal hiperfosforilación que progresa en diferentes etapas de la corteza entorrinal al neocórtex (o "corteza más reciente", es la denominación que reciben las áreas más evolucionadas del córtex, es el cerebro racional y corresponde a aquella parte de la corteza en la que puede reconocerse la estratificación en seis capas horizontales segregadas por la célula tipo, neuronal de entrada, o célula densa). La evidencia clínica de demencia no se hace visible hasta que alcanza las capas 3-4 del neocórtex.



2.- Las placas amiloides extracelulares. La anormal acumulación de proteínas beta-amiloide ( $A\beta$ ) se forma por la escisión secuencial del precursor proteico amiloide (APP) que es familia de las proteínas transmembrana glicosilada que incluye en su secuencia el péptido beta-amiloide, principal componente de las placas seniles o depósitos amiloides que se encuentran en el cerebro de los pacientes con EA. Se han descrito varias isoformas de betaAPP con diferente numeración en función del número de aminoácidos que codifican (Sarasa M, 2000). El amiloide es una proteína que el cuerpo humano produce continuamente, el problema se produce cuando el cerebro almacena más amiloide de la cuenta, para lo que existen dos hipótesis, que el organismo fabrica demasiada o bien, que genera una cantidad normal pero existe un defecto en su degradación. Las principales formas son  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$  que se caracterizan en gran parte por las diferencias en sus residuos C-terminal, en el caso de  $A\beta_{40}$  el péptido tiene 40 aminoácidos de longitud y no contiene los dos últimos residuos hidrófobos que están presentes en  $A\beta_{42}$ . Sin embargo, se cree que las fibrillas amiloides maduras que constituyen estas placas no son el agente citotóxico primario, más bien, existe una fuerte evidencia tanto in vitro como in vivo de que los agregados  $A\beta$  más tóxicos son especies pequeñas, solubles que preceden y pueden acompañar la aparición de fibrillas maduras (Liu B, 2011).

Braak and Braak en 1991 examinaron los cambios neurofibrilares intracelulares y los depósitos amiloides extracelulares, permitiendo la diferenciación de seis etapas que se correlacionan con el deterioro cognitivo, la disfunción neuronal y la pérdida sináptica que causa la muerte celular, siendo característica la progresiva atrofia en los lóbulos temporal y medial (Murray AD, 2012).

Se cree que estas dos características neuropatológicas descritas juegan un rol causal en el proceso neurodegenerativo de la EA y que la degeneración de las células nerviosas es un evento posterior en el tiempo ocasionando cambios del hipocampo y del lóbulo temporal. Sin embargo, se desconoce esta cadena de causalidad, y el encontrar la presencia de placas amiloides en personas sanas hacen necesario el aumentar los ensayos centrados en proteínas beta-amiloides ( $A\beta$ ) para poder aclarar la hipótesis de causalidad de estos elementos.

En un intento de los investigadores por precisar el proceso de la EA, se estudian biomarcadores que se han encontrado en el deterioro cognitivo leve y en la enfermedad de Alzheimer como son: la atrofia cerebral, niveles bajos de proteínas beta-amiloides (componente principal de las placas neuríticas) y altos de tau proteínas (componente fundamental de ovillos neurofibrilares).

Daoqiang Z, en 2012 muestra que estos biomarcadores se relacionan con la atrofia en áreas generalizadas no limitadas al hipocampo y al lóbulo temporal medial y que su relación con el cambio a nivel cerebral es modesto, lo que indica que otros factores irremediamente deben contribuir también en el proceso de la atrofia.

## BIOMARCADORES

---

Las dos notables diferencias de los criterios publicados por la NIA en 2011 en relación con los criterios publicados por la NINCDS y ADRDA en 1984 referentes a la EA son:

- 1) la incorporación de biomarcadores para el estado subyacente de la enfermedad
- 2) la formalización de las diferentes etapas de la enfermedad en los criterios diagnósticos.

Los biomarcadores son parámetros fisiológicos, bioquímicos y anatómicos que pueden medirse in vivo y que reflejan rasgos específicos de enfermedad relacionados con procesos fisiopatológicos. Aunque en el pasado el término biomarcador se utilizaba en referencia a los fluidos analíticos, en la actualidad se utiliza por la NIA para describir tanto fluidos como pruebas de imágenes. En la actualidad se están estudiando una gran variedad de biomarcadores, algunos discutidos en términos de futuras posibles aplicaciones, sin embargo, hasta la fecha solo cinco biomarcadores de EA se incorporaron formalmente a los criterios diagnósticos (Jack CR Jr, 2011).

En relación con los biomarcadores es importante tener en consideración;

- Deben estar relacionados con criterios patológicos de EA. La acumulación de A $\beta$  en placas amiloides y los depósitos de tau en ovillos neurofibrilares se asocian con lesión neuronal,
- La especificidad en el esquema diagnóstico. La evidencia sugiere que aunque los depósitos de A $\beta$  y la elevación de tau/tau fosforilada son distintivos de EA, las alteraciones en estas proteínas también se observan en otros trastornos neurológicos (Jack CR Jr, 2011).

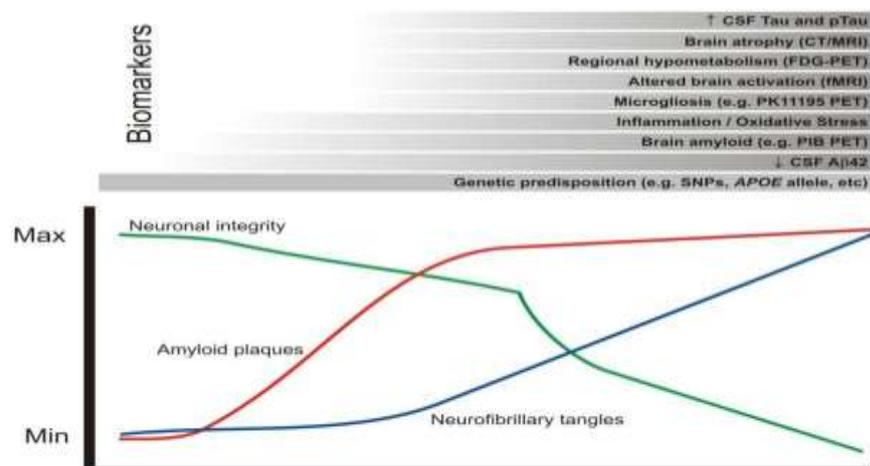
Como la elevación del biomarcador A $\beta$  parecía ser más específico que las alteraciones en tau, se decidió dividir los biomarcadores en dos categorías principales:

- 1) Los biomarcadores de acumulación de A $\beta$ . El anormal depósito de amiloide en la imagen PET y niveles bajos de A $\beta$ -42 en líquido cefalorraquídeo (LCR).
- 2) Los biomarcadores de lesión o degeneración neuronal. La elevada concentración de tau en LCR (tau total y tau fosforilado), la disminución de la captación en PET en la corteza temporo-parietal y la atrofia en cerebral en el lóbulo temporal como en lóbulo parietal.

Como ya se ha comentado, la aparición y progresión de los biomarcadores de EA probablemente sigue un ordenado patrón temporal. Los biomarcadores de acumulación A $\beta$  son indicativos de eventos que pueden ser dinámicos antes de los síntomas clínicos, y los biomarcadores de lesión neuronal y disfunción neuronal son indicativos de procesos fisiopatológicos que llegarán a ser dinámicos más tarde. La evidencia actual sugiere que los biomarcadores amiloides pueden ser anormales de 10 a 20 años antes de los primeros síntomas, mientras que los biomarcadores neurodegenerativos pueden ser escasos antes de que los primeros síntomas clínicos aparezcan. La progresión de los síntomas clínicos va de manera paralela al progresivo empeoramiento de biomarcadores neurodegenerativos (Perrin RJ, .2009; Jack. 2009).

Se cree que los niveles de A $\beta$  pueden alcanzar una meseta y no seguir aumentando a medida que progresa la enfermedad. Por lo tanto, en estudios transversales el aumento de la edad del participante (o el ajuste estadístico para los controles más jóvenes) aumentaría la posibilidad de colocar mal a sujetos con patología amiloide pero cognitivamente-asintomáticos en el grupo de control “sanos” (Pesini P, 2012).

**CUADRO 4: Cambio en biomarcadores en relación con el curso de la enfermedad (estados clínicos-patológicos) (Perrin RJ, 2009)** La demencia progresiva descrita como “muy leve deterioro cognitivo”, “suave”, “moderado” y “grave”, corresponden con puntuaciones del CDR (Clinical Dementia Rating) de 0,5-3, respectivamente. Las etapas se asocian con placas amiloides (línea roja), la acumulación de ovillos neurofibrilares (línea azul), pérdida neuronal y sináptica en regiones del cerebro (línea verde)



En la etapa “preclínica” de la EA el péptido A $\beta$ 42 forma placas de amiloides en el cerebro de los individuos sin demencia (CDR 0) durante 10-20 años y daña los procesos neuronales y sinapsis. Finalmente, ocurren pérdidas neuronales asociadas a la aparición de demencia. Las investigaciones de biomarcadores de EA pretenden medir los cambios en la estructura y función del cerebro útil para el diagnóstico y pronóstico durante la fase “preclínica” antes de que ocurra una pérdida neuronal irreversible.

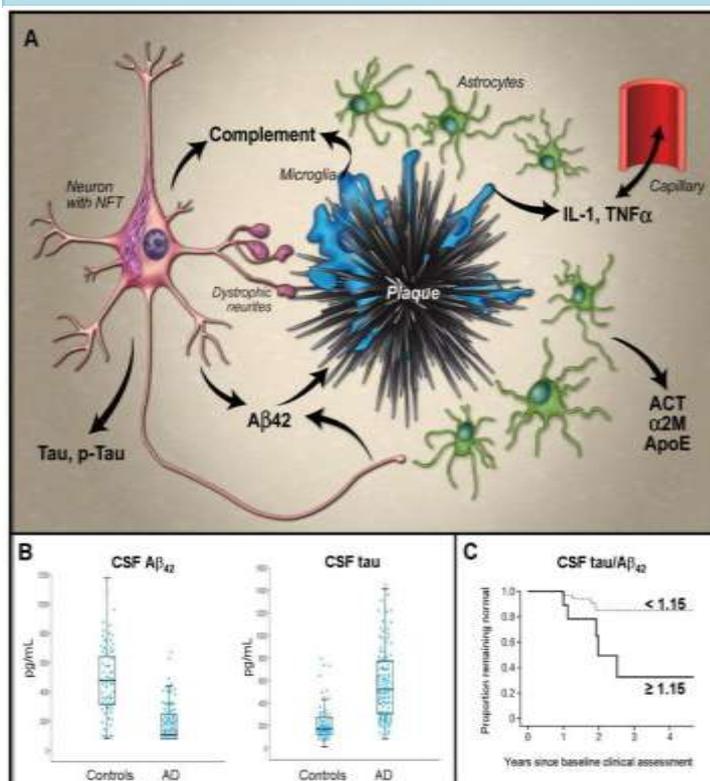
Estos cambios pueden medirse por imágenes radiológicas (tomografía computarizada, resonancia magnética, resonancia magnética funcional y con emisión de positrones) o por examen bioquímico del líquido cefalorraquídeo.

Los biomarcadores más prometedores hasta la fecha figuran en orden cronológico de abajo hacia arriba según la etapa más temprana del proceso patológico en el que parecen mostrar la utilidad. La disminución en la concentración de A $\beta$ 42 en LCR puede proporcionar las primeras evidencias de patología de EA en el cerebro.

- En la fase preclínica, se utilizan exclusivamente para la investigación intentando establecer la presencia del proceso fisiopatológico de la enfermedad sin síntomas manifiestos o muy sutiles. La noción de orden temporal es fundamental para la puesta en escena de propuestas de criterios de investigación preclínica (Jack CR Jr 2011).
- En la fase pre-demencia sintomática o deterioro cognitivo leve, se utilizan para establecer la etiología subyacente responsable del deterioro clínico. La gravedad de los biomarcadores, particularmente los biomarcadores de lesión neuronal indican la probabilidad de progresión inminente a demencia de EA. En esta fase los diagnósticos clínicos son primordiales y los biomarcadores son complementarios. La incorporación de biomarcadores es más conservadora que en temas de investigación preclínica.
- En la fase de demencia, se utilizan para conocer el aumento o disminución del nivel de certeza que subyace a la demencia en un individuo dentro del proceso fisiopatológico. Las dos clases principales de biomarcadores son tratados de manera equivalente.

Las medidas de A $\beta$ 42 y tau en LCR se correlacionan con el cambio estructural en las fases preclínicas y clínicas de la EA respectivamente, y la proporción de tau/A $\beta$ 42 en LCR predice el futuro deterioro cognitivo tanto en ancianos cognitivamente normales como en personas con DCL. Las reducciones de A $\beta$ -42 en el LCR reflejan la presencia de placas amiloides, pero quizás también la formación difusa de placas (no fibrilares) o de oligómero A $\beta$  concomitante, todo lo cual podría contribuir a la neurotoxicidad y a la consiguiente pérdida de volumen cerebral (Fagan AM, 2009).

CUADRO 5: Representación histológica esquemática de los biomarcadores en relación con la EA (Perrin RJ, 2009)



- ✚ Los depósitos de A $\beta$ 42 se convierten en placas, que activan la microglía, esta libera citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) que parecen atravesar la barrera hematoencefálica y activan astrocitos, induciendo la producción de  $\alpha$ -1-antiquimotripsina (ACT) y  $\alpha$ -2-macroglobulina ( $\alpha$ 2M).
- ✚ Tanto las neuronas como la Microglia producen factores de complemento que pueden ser activados por A $\beta$  y causan la pérdida de sinapsis.
- ✚ Tau se convierte en hiperfosforilación y ovillos neurofibrilares (NFT) en las neuronas y neuritas distróficas alrededor de las placas (se desconoce el mecanismo de liberación de las neuronas).
- ✚ Otros factores entran en el espacio extracelular y migran en LCR. A $\beta$ 42 prefe. se divide en placas.

B) Utilidad de niveles de A $\beta$ 42 (izquierda) y tau (derecha) en LCR para distinguir entre Controles y EA pareados por edad.

C) Niveles de tau/A $\beta$ 42 en LCR como predictores de conversión de normalidad cognitiva a DCL/demencia usando las estimaciones de Kaplan-Meier con un valor de corte de conversión de 1,15 (que representa el 15% de los valores de la distribución). Más del 80% de sujetos con tau baja y alta A $\beta$ 42 (tau/A $\beta$ 42<1,15; línea discontinua) permanecen cognitivamente normales cuatro años después de la evaluación inicial; mientras que aquellos con tau alta y baja A $\beta$ 42 (tau/A $\beta$ 42<1,15; línea sólida), el 30% permanecen cognitivamente normales.

Aunque la Alzheimer's Association y el NIA establecieron en 2011 guías de investigación para identificar el estado de demencia preclínica usando exclusivamente técnicas de neuroimagen y proteínas en LCR, recientes investigaciones (González-Martínez A, 2011) destacan que el uso de proteínas beta-amiloides en sangre podría ser considerado un biomarcador preclínico de la EA constituyéndose como un método diagnóstico menos invasivo y más coste-efectivo que los establecidos por la NIA y podría utilizarse como primer eslabón o filtro de screening en individuos de alto riesgo familiar y genético, los cuales posteriormente podrían beneficiarse de otros métodos diagnósticos más costosas e invasivos si se considerase necesario por parte de los responsables clínicos (Koyama A, 2012).

Tanto el análisis del LCR como del plasma representan los medios más directos y adecuados para estudiar los cambios bioquímicos que ocurren en el SNC. Por lo tanto, estos fluidos son el recurso más atractivo para la investigación de biomarcadores de la EA. Los actuales biomarcadores pronósticos de la EA que surgen como líderes diagnósticos son A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, tau y formas fosforiladas de tau [p-tau] (Perrin RJ, 2009), además recientemente se ha establecido también la determinación de A $\beta$ 17 (Pérez-Grijalba V, 2015) al hallarse que A $\beta$ 1-17 parece ser el segundo fragmento de A $\beta$  más abundante en el líquido cefalorraquídeo después de A $\beta$ 40. Aunque los intervalos de confianza son amplios, los resultados sugieren que la evaluación de A $\beta$ 17 puede aumentar el rendimiento diagnóstico de las pruebas de A $\beta$  base de sangre.

La proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) es un péptido de la proteína precursora de amiloide (APP) de función fisiológica desconocida secretado por la actividad secuencial de enzimas beta y gamma secretasa. La mayoría de A $\beta$  se produce en el cerebro pero se excreta al LCR y plasma apareciendo en niveles relativamente altos y bajos respectivamente. A $\beta$  tiene múltiples formas que se numeran en función del número de aminoácidos que lo componen. Entre estos, A $\beta$ 40 es la especie más abundante y está asociado con la EA, A $\beta$ 42 parece ser esencial para iniciar la agregación de A $\beta$  y se considerada fundamental para la hipótesis de la cascada amiloide en la EA (Hardy JS, 2002).

Tal y como muestra el Cuadro 5, la producción de A $\beta$  se lleva a cabo por las neuronas corticales, posteriormente recorre una larga distancia a través del líquido intersticial para llegar al sistema ventricular situado dentro del cerebro, durante este viaje se produce la filtración a los vasos sanguíneos, A $\beta$  tendrá que cruzar un gran número de capilares que cruzan el tejido cerebral de ~40 $\mu$ m. La hipótesis del estado amiloide que da inicio a la patología de la EA, comienza con la agregación y precipitación de péptidos A $\beta$  en el espacio intersticial del cerebro. En esta situación, la filtración y difusión de A $\beta$  en el fluido intersticial hacia el sistema ventricular se ve gravemente obstaculizado, lo que conduce a la reducción de los niveles de A $\beta$ 1-42 en el LCR anunciando el declive/deterioro cognitivo (Pepsini P, 2013).

Las concentraciones de Aβ42 en LCR se reducen significativamente en sujetos con EA en relación con los controles pareados por edad, este fenómeno que ocurre como resultado del depósito en placas, impidiendo su tránsito desde el cerebro al LCR (la hipótesis de “amiloide fregadero”).

En apoyo de esta hipótesis, las comparaciones postmortem de los niveles de Aβ42 en LCR, muestran que prácticamente todos los individuos con depósitos de Aβ fibrilares tienen concentraciones bajas de Aβ42 en LCR, independientemente del estado cognitivo. La combinación de niveles anormalmente bajos de Aβ42 en LCR y anormalmente altos de tau pueden predecir con exactitud la presencia de características patológicas de la enfermedad (Tapiola T, 2009). Probar esta hipótesis ha sido difícil debido a las limitaciones inherentes al análisis post-mortem. El desarrollo de Pittsburgh Compound-B (PIB) y tomografía de emisión de positrones (PET) que se une a las placas Aβ junto con el examen del estado cognoscitivo, proporciona una oportunidad única para cuantificar la patología antemortem (Mormino EC, 2009).

Del mismo modo, se están estudiando otro tipo de factores sociales y ambientales cuyo mecanismo es controvertido pero que podrían modificar el curso de la enfermedad.

## FACTORES QUE MODIFICAN EL RIESGO DE SUFRIR LA EA

El reconocimiento de la EA como un desorden heterogéneo que resulta de cambios patológicos en sistemas dinámicos del organismo es esencial para ir más allá de los planteamientos unidimensionales en la prevención y tratamiento que se han seguido hasta la fecha y que han demostrado ser ineficaces. Como muestra el cuadro 6, existen factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro cognitivo y/o demencia, y contribuir directamente al efecto de la EA en el envejecimiento del cerebro. Por el contrario, otros factores como la actividad cognitiva, física, de ocio y actividades sociales se asocian a una disminución de este riesgo (Sperling RA, 2011).

Cuadro 6: Factores que Modifican el Riesgo de la Enfermedad de Alzheimer (Mayeux R, 2012)

Antecedent	Direction	Possible mechanisms
Cardiovascular disease	Increased	Parenchymal destruction Strategic location ↑ Aβ deposition
Smoking	Increased	Cerebrovascular effects Oxidative stress
Hypertension	Increased and decreased	Microvascular disease
Type II diabetes	Increased	Cerebrovascular effect Insulin and Aβ compete for clearance
Obesity	Increased	Increased risk of type II diabetes inflammatory
Traumatic head injury	Increased	↑ Aβ and amyloid precursor protein deposition
Education	Decreased	Provides cognitive reserve
Leisure activity	Decreased	Improves lipid metabolism, mental stimulation
Mediterranean diet	Decreased	Antioxidant, anti-inflammatory
Physical activity	Decreased	Activates brain plasticity, promotes brain vascularization

### *a.- Hipertensión*

Estudios transversales y longitudinales señalan a la presión arterial como un posible factor que contribuye a la demencia al final de la vida (Mayeux R, 2012), se sugiere que la presión arterial elevada en la mitad de la vida aumenta el riesgo de demencia al final de la misma (Whitmer RA, 2005). Sin embargo, si la hipertensión comienza al final de la vida esta asociación es un tanto ambigua, en este caso tanto valores anormalmente altos como bajos se asocian con demencia debido a que tanto en el inicio de la EA como durante su progresión la Presión Arterial comienza a disminuir relacionado con la rigidez, pérdida de peso y cambios en la regulación del flujo sanguíneo (Mayeux R, 2012), y en el caso de la hipertensión aunque es un desorden médico tratable, los ensayos clínicos de medicamentos antihipertensivos en pacientes con EA han dado hasta el momento resultados inconsistentes.

### *b.-Diabetes*

La resistencia a la insulina es una condición cada vez más común en los países desarrollados que se asocia con el menor metabolismo de la glucosa en la región cerebral y que a su vez puede predecir el peor rendimiento de la memoria. La mitad de la vida puede ser un período crítico para iniciar tratamientos que disminuyan la resistencia de la insulina periférica para mantener el metabolismo neuronal y la función cognitiva (Willette A, 2015).

La alteración del mecanismo de regulación de la glucosa es la característica definitoria de la Diabetes Mellitus tipo II (DMII), la cual está vinculada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Se sugiere que afecta directamente a la acumulación de A $\beta$  en el cerebro porque la hiperinsulinemia interrumpe la separación de A $\beta$  cerebral ya que compite con las enzimas degradantes de la insulina. Algunos receptores de productos finales de la glicación que juegan un papel importante en la patogénesis de la diabetes están presentes en las células con placas seniles y ovillos neurofibrilares siendo un receptor de superficie celular para A $\beta$ .

El exceso de tejido adiposo es un factor que puede predisponer la aparición de DMII produciendo adipocinas críticas para el metabolismo y citocinas importantes en la inflamación. Adiponectina, leptina, resistin o adipose tissue-specific secretory factor (ADSF), TNF-a, y IL-6 se producen y se correlacionan con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que a su vez pueden afectar al riesgo de EA directamente o indirectamente (Mayeux R, 2012). Un meta-análisis de estudios longitudinales que relacionan la DMII y otros desórdenes de glucosa o insulina con la EA, encuentra un aumento del riesgo de sufrir EA para la diabetes de 1,54 (Profenno LA, 2010). Willette en 2015 no observó efectos significativos del genotipo APOE  $\epsilon$ 4 en el metabolismo de la glucosa, pero lo asoció con problemas en la memoria inmediata y la memoria de aprendizaje verbal. Craik en 2013 hace una revisión en la que describe la función de la insulina en el

funcionamiento normal del cerebro y como su alteración puede promover procesos patológicos relacionados con la EA.

La EA representa una enfermedad metabólica en la cual la utilización y producción de glucosa cerebral está alterada (Monte SM, 2012). Las anomalías metabólicas se han vinculado a la insulina cerebral y al factor de crecimiento a la insulina (IGF) ocasionando la interrupción de las vías que regulan la supervivencia neuronal, producción de energía, expresión génica y plasticidad. La inhibición de insulina/IGF contribuye al aumento de la neurodegeneración en la EA por diversos mecanismos de acción: 1) la actividad de las quinasas fosforilan aberrantemente tau; 2) la expresión de A $\beta$ PP y la acumulación de A $\beta$ PP-A $\beta$ ; 3) los niveles de estrés oxidativo y retículo endoplasmático; 4) la generación de oxígeno reactivo y especies reactivas del nitrógeno que dañan proteínas, ARN, ADN y lípidos; 5) disfunción mitocondrial; y 6) la activación de las cascadas pro-inflamatorias y pro-daño. Sobre esta base funcional, la resistencia de insulina/IGF provoca también la regulación de genes necesarios para la homeostasis colinérgica y ponen en peligro los sistemas que median la plasticidad neuronal, la memoria y la cognición.

La disminución de la resistencia a la insulina se asocia con mejoras en la función cognitiva, al igual que las menores cifras de glucemia en ayunas se asocia con mejoras cognitivas a través del Trail Making Test (TMT) (Yanagawa M, 2011).

### *c.- Obesidad*

La relación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) en la mitad y final de la vida y la demencia ha sido objeto de investigación, se asoció un bajo IMC con 1,96 veces más de riesgo de desarrollar EA y un alto IMC u obesidad con un riesgo relativo de 2,04, es decir, que con bajo peso, sobrepeso y obesidad en la mediana edad aumenta el riesgo de demencia (Chandra V, 2001).

Las grasas en la dieta pueden aumentar los niveles de colesterol, que a su vez pueden aumentar el riesgo vascular en el cerebro y el riesgo de EA. Las grasas trans-insaturadas se asocian con un riesgo 3 veces mayor de desarrollar EA, mientras que la ingesta de n-6-polinsaturadas y monoinsaturadas reducen el riesgo (Morris MC, 2003). Los ácidos Omega-3 de la dieta son componentes esenciales en el desarrollo temprano del cerebro. Muchos estudios han encontrado que el consumo de pescado o ácidos grasos omega-3 se asocia con un riesgo reducido de EA (Van Gelder BM, 2007).

### *d.- Enfermedad Cardiovascular.*

Bates (2009), describe un posible vínculo entre los factores de riesgo cardiovascular (mayor LDL, menor HDL y aumento de grasas corporal) y la posibilidad de desarrollar EA, siendo esta

probabilidad mayor al sumarse el factor de riesgo genético APOE-epsilon4. Más recientemente (Reed B, 2014) se han establecido asociaciones entre los niveles altos de LDL-C y niveles bajos de HDL-C con un mayor depósito de A $\beta$  dentro del proceso de la EA y con un mayor índice de PIB, no encontrando asociación para el nivel de Colesterol Total.

El síndrome metabólico se relaciona con el impacto negativo sobre la función cognitiva (Raffaitin et al, 2011). Existe un vínculo entre el metabolismo del colesterol, la aterogénesis y las proteínas A $\beta$  que sugiere que existe un mecanismo plausible que conlleva a una mayor presencia de aterosclerosis en los pacientes con EA (Roher et al., 2004; Sierra S, 2011). Las proteínas A $\beta$  favorecen las reacciones inflamatorias locales a través de la activación de ciertos receptores y produciendo arterioesclerosis, es más, la presencia intravascular de A $\beta$  o A $\beta$  oligómeros aumenta la aterosclerosis en pacientes con EA (Roher EA, 2004). Según algunos estudios sobre amiloidogénesis (Kurata T, 2011), las estatinas impidieron la disminución de la función cognitiva al mitigar el proceso de cambio en la permeabilidad de la barrera sanguíneo-cerebral y al ocasionar la protección contra la fosforilación de tau (Sierra S, 2011). Crece la evidencia de que A $\beta$  tiene importantes efectos sobre la neurodegeneración, influyendo en los vasos sanguíneos sistémicos y cerebrales, especialmente la forma de A $\beta$  no depositada, forma corta o A $\beta$  soluble que forma “oligómeros” (Kayed R, 2003) en la circulación cerebral, que son factores críticos en la disfunción cerebrovascular. La acumulación de A $\beta$  y la pérdida sináptica produce disregulación vascular e hipoperfusión que a su vez facilita la formación de A $\beta$  y la neurodegeneración.

#### *e.- Reserva Cognitiva*

Se ha estudiado el papel de la educación en el deterioro cognitivo dentro del “envejecimiento normal” encontrándose un declive cognitivo más lento en individuos con mayor nivel educativo. Los factores relacionados con la educación permiten a los individuos hacer frente con más eficacia a los cambios cerebrales del envejecimiento normal.

Las evidencias al respecto de la reserva cognitiva son contradictorias (Mayeux R, 2012); mientras algunos estudios (Chandra V, 2001) concluyen que los individuos con estilos de vida enriquecidos intelectualmente (alto logro educativo o laboral) tienen un riesgo reducido de expresar EA, y que la participación en actividades recreativas durante la vejez se asocia con un menor declive en las funciones cognitivas (Brewster PW, 2014), por el contrario, otros estudios (Wilson RS, 2010) no encontraron asociación entre el nivel educativo y el riesgo de desarrollar la EA.

Los estudios que examinan la relación entre las actividades de ocio y la demencia incipiente, describen que una extensa red social constituye un factor protector frente al desarrollo de la demencia (Fratiglioni L, 2004). Un estudio prospectivo en Nueva York (Verghese J, 2003)

encuentra que la participación en actividades de ocio, se asocia con un menor riesgo de demencia incipiente. Un metanálisis basado en 29.279 individuos de un total de 22 estudios que examinaron los efectos de la educación, ocupación y actividades mentales sobre el riesgo de demencia (Valenzuela MJ, 2006) en un periodo de seguimiento de 7 años, halló una asociación negativa entre el riesgo de demencia basado en la educación y la tasa de demencia total para cada cohorte.

En contraste, estudios en pacientes con EA diagnosticada sugieren que aquellos con mayor reserva cognitiva tuvieron peores resultados en las pruebas o test realizados, es decir, que una mayor educación o logro profesional (Scarmeas N, 2006), una mayor participación en actividades de ocio (Helxner EP, 2007) y una mayor actividad cognitiva durante el transcurso de la vida (Wilson RS, 2010) se asoció a un declive cognitivo más rápido en estos pacientes.

R Nitrini (2009) hizo una revisión de ocho estudios de seis países latinoamericanos (con mayor tasa de analfabetismo en sujetos relativamente jóvenes) encontrando una mayor prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años en comparación con los países desarrollados, lo que podía indicar una asociación entre el bajo nivel educativo y la menor reserva cognitiva causando la emergencia temprana de signos clínicos de demencia en la población.

Aunque estos hallazgos parezcan contradictorios, son consistentes con la hipótesis de reserva cognitiva, la cual predice que a cualquier nivel de gravedad clínica, la patología subyacente de la EA estará más avanzada en pacientes con mayor reserva cognitiva en comparación con los de menor reserva cognitiva, es decir, que las personas con mayor reserva cognitiva muestran los signos clínicos de la enfermedad cuando existe una mayor patología subyacente y se asocia con un declive cognitivo más rápido.

#### *f.-Efectos del Ejercicio en la Cognición*

Durante el envejecimiento, todas las funciones fisiológicas declinan gradualmente. Hay una disminución de la capacidad de síntesis de proteínas celulares, una disminución en la función inmune, un aumento de masa grasa, una pérdida de masa muscular y de fuerza y una disminución en la densidad mineral ósea (Lamberts SW, 1997). En los pacientes ancianos, la pérdida de fuerza y de masa muscular es el principal factor limitante que determina sus posibilidades de vivir una vida independiente hasta la muerte.

Un estilo de vida sedentario es un factor de riesgo para muchas patologías crónicas, agravando el efecto del envejecimiento. El escaso ejercicio físico se ha relacionado con la disfunción del sistema inmunológico, la enfermedad metabólica y neurológica, los trastornos musculoesqueléticos, accidentes y lesiones, enfermedades pulmonares y ciertos tipos de cáncer (Booth FW, 2002),

mientras que el ejercicio aeróbico mantenido en el tiempo se relaciona con la mejora de la función cognitiva, la función cardiorespiratoria y la sensibilidad a la insulina (Baker LD, 2010).

Creemos imprescindible aumentar el esfuerzo encaminado a la prevención y detección precoz de la EA. Teniendo en consideración que las prácticas de estilo de vida saludables podrían impedir o retrasar la progresión de la enfermedad si se llevasen a cabo al inicio de la secuencia de degeneración cognitiva, y que la neurodegeneración comienza 10-20 años antes de la aparición de los síntomas clínicos. El ejercicio físico puede ser una herramienta eficaz en este sentido, con un papel cada vez más reconocido para preservar no sólo la salud cardiovascular, sino también cerebral y cognitiva de los adultos mayores (Liang KY, 2010). Las recomendaciones que llevan a cabo hoy en día los profesionales de la salud lo describen como una forma de mantener el funcionamiento cognitivo en enfermos de Alzheimer y mejorar la calidad de vida de los pacientes (por ejemplo mediante la reducción de la depresión), incluso algunos estudios sugieren que puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia (Podewils LJ, 2005. Rockwood, 2007).

Los efectos inducidos por el ejercicio en el cerebro pueden afectar a las redes neuronales mejorando las funciones cognitivas y dar como resultado cambios importantes en la plasticidad del hipocampo (Foster PP, 2011). La plasticidad cerebral puede definirse en términos generales como la propiedad del sistema nervioso para adaptarse a cambios de su integridad o del ambiente externo, es decir, adaptarse a las lesiones con el fin de mantener, recuperar y optimizar sus funciones. Desde un punto de vista morfológico, incluye el potencial de las neuronas para cambiar sus conexiones sinápticas y así procesos como la elongación de axones, el crecimiento de ramificaciones colaterales y la remodelación permitirían la creación de nuevas sinapsis, operaciones cognitivas y conductuales para conseguir la adaptación a la nueva situación.

La plasticidad inducida por el ejercicio no es sino una situación de este tipo, podría ayudar a los circuitos neuronales sanos, o menos afectados por la enfermedad a compensar circuitos deteriorados, a mejorar la función neurológica y el rendimiento de la red neuronal, detener, ralentizar o incluso revertir la evolución fisiopatológica del DCL y EA (Foster PP, 2011).

Las investigaciones sobre los efectos del enriquecimiento ambiental en la EA llevadas a cabo en modelos transgénicos de ratón han demostrado mejoras en el rendimiento cognitivo, pero los resultados varían en función de la deposición de amiloide. La influencia del ejercicio específicamente en estos ratones con EA ha producido resultados discrepantes en función de los niveles de deposición de amiloide y tau, y no se observó ningún efecto del ejercicio en otros modelos de ratón. Los resultados divergentes pueden atribuirse al uso de diferentes modelos genéticos de ratón, al momento de inicio del ejercicio (anterior o en el momento del inicio de los

síntomas) y el tipo y duración del ejercicio. La asociación entre el ejercicio y la patología de la EA, medida por PET y PIB y biomarcadores neuroquímicos como A $\beta$ 42, tau y ptau-181 constituye una línea de investigación abierta por algunos profesionales en este campo (Liang KY, 2010).

### **Mediadores Biológicos de la Actividad Física**

Las células gliales conocidas también como glía o neuroglia son células de sostén del SNC que desempeñan la función de soporte de las neuronas, además de intervenir en el procesamiento cerebral de la información. Existe una dependencia funcional entre las neuronas y las células gliales. Es el sustrato físico para la migración neuronal, tiene función trófica y metabólica activa, permitiendo la comunicación e integración de las redes neuronales. Cada neurona presenta un recubrimiento glial complementario a sus interacciones con otras neuronas, de manera que sólo se rompe el entramado glial para dar paso a las sinapsis. Existen 3 tipos principales de células gliales: astrocitos, oligodendrocitos y microglía. La Glía se conoce como un modulador de la escala sináptica y de la plasticidad homeostática a través de cambios en la cobertura sináptica, liberación de citoquinas, composición iónica, quimioquinas y transmisores microgliales (Ben S, 2010).

La hipertrofia glial se correlaciona con enlaces sinápticos a través de la sinaptogénesis motor-formación pero no con la mayor densidad capilar a través de la angiogénesis post-ejercicio (Anderson BJ, 1994). Por lo tanto, en teoría, la repetitiva rutina de ejercicio por sí sola no puede ser suficiente para inducir una hipertrofia glial.

Más recientemente, un creciente cuerpo de evidencia ha demostrado que los mecanismos inmunitarios inducidos por el ejercicio pueden regular positivamente la remodelación de los circuitos neuronales, promoviendo la neurogénesis, la consolidación de la memoria y la función hipocampal. Estos efectos beneficiosos del sistema inmunitario están mediados por complejas interacciones celulares que implican la respuesta tanto de neuronas como de la glía a bajas concentraciones de citoquinas inflamatorias, entre las que destaca la interleucina o IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores, como prostaglandinas y neurotrofinas, cruciales para el aprendizaje y la codificación de la memoria.

Pero, ¿Cómo los mediadores sistémicos inducidos por el ejercicio pueden afectar al cerebro?

Los ejercicios de fuerza y resistencia activan distintas vías de transducción de la señal y provocan beneficiosas adaptaciones específicas músculoesqueléticas. La actividad física está estrechamente vinculada a la inflamación y al sistema inmunitario de manera compleja (Febbraio MA, 2007). El ejercicio regular y moderado reduce el nivel de inflamación sistémica (Gleeson M, 2007), pero toda la gama de mediadores de este efecto beneficioso no está claro, aunque se han identificado algunos mecanismos como los que se detallan a continuación:

- El ejercicio aumenta la liberación de adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento, dehidroepiandrosterona (DHEA), prolactina y otros factores que tienen efectos inmunomoduladores. El ejercicio regular, moderado y prolongado genera una reducción de la inflamación crónica, mientras que por el contrario, el entrenamiento de alta intensidad genera una mayor inflamación sistémica y elevado riesgo de infección, de hecho, con posterioridad a este tipo de ejercicio, los atletas exhiben una inmunodepresión transitoria inducida por el ejercicio (Handschin C, 2008).
  
- Las miokinas que se producen y segregan por las células músculoesqueléticas proporcionan información de la asociación entre ejercicio e inflamación (Febbraio MA, 2007) y pueden actuar como marcadores de los beneficios sistémicos del ejercicio sobre los tejidos no musculares (Handschin C, 2008). La primera miokina en ser descrita fue la Interleucina-6 (IL-6), pero otros factores se sintetizan y secretan en la contracción de las fibras musculares (IL-8 y IL-15). En otro nivel también se observa en la circulación el incremento de IL-1 receptor antagonista (IL-1ra), IL-10 y TNF $\alpha$  después del ejercicio, sin embargo, TNF $\alpha$  está restringida a la actividad física de intensidad extremadamente alta, y por tanto, podría ser responsable del elevado estado inflamatorio en el ejercicio prolongado e intenso.
  
- La contracción de las fibras musculares produce Interleucina-6 (IL-6), IL-8 e IL-15 (Pedersen BK, 2007):
  - 1)** La IL-6 alcanza valores muy altos en plasma tras el ejercicio, actúa tanto a nivel local en el propio músculo (activa la AMPK aumentando la toma de glucosa y la oxidación de las grasas) como periféricamente en otros órganos, se cree que aumenta la liberación de glucosa por el hígado durante el ejercicio y la lipólisis en el tejido adiposo y estimula la producción de 2 citoquinas, IL-1ra y IL-10. La liberación IL-6 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se asocia con angiogénesis y crecimiento muscular.
  - 2)** La IL-8 aumenta su concentración en plasma en respuesta a ejercicios que implican contracciones excéntricas (como la carrera a pie) y no en concéntricas (como la bici o el remo), y se expresa en las células musculares aunque no llegue a la circulación, su liberación al torrente sanguíneo se debe a una respuesta inflamatoria y se cree que juega un papel como inductor de angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos).
  - 3)** IL-15 se ha identificado como un factor anabólico en el crecimiento muscular, relacionado con el metabolismo lipídico y puede acumularse en el músculo en respuesta al entrenamiento regular.

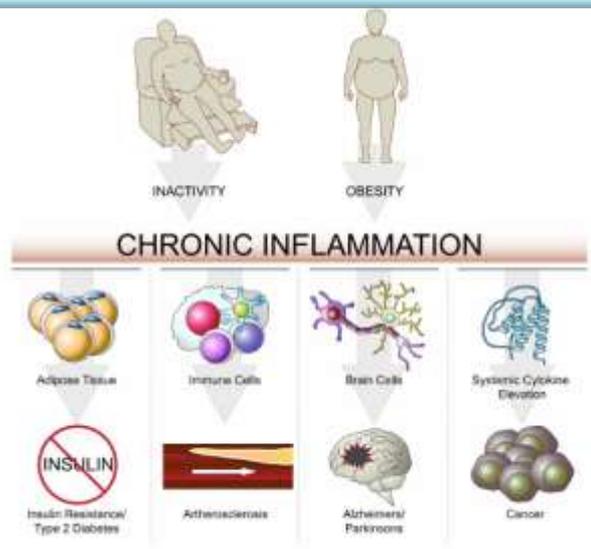
- Una vez liberado en el torrente sanguíneo, las myokinas median algunos de los efectos sistémicos beneficiosos del ejercicio en el tejido no muscular, por ejemplo la modulación de la producción de glucosa hepática a través de IL-6. Algunas de estas citoquinas son claramente pro-(por ejemplo IL-1, TNF) o antiinflamatorias (IL-10, IL-1ra). Paradójicamente, ambos efectos pro y antiinflamatoria se han atribuido a otros, por ejemplo los niveles crónicamente elevados del suero IL-6 tienen un valor predictivo para la obesidad y la diabetes tipo II, además, la elevación crónica de los niveles sistémicos de IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 y TNF $\alpha$  se han relacionado con el desarrollo de enfermedades asociadas con la inflamación, incluyendo cáncer y otras enfermedades asociadas con la edad, como sarcopenia, neurodegeneración y depresión. La elevación crónica de IL-6 y TNF $\alpha$  resulta en atrofia del músculo esquelético y la inhibición de la regeneración muscular respectivamente (Handschin C, 2008). Por lo tanto, las fluctuaciones transitorias de myokinas después de la actividad física pueden contribuir a los efectos benéficos del ejercicio sobre órganos distintos del músculo de manera similar a la hormona, mientras que la elevación crónica de muchas de estas moléculas es ciertamente pro inflamatoria y perjudicial.
- Aunque el ejercicio vigoroso conduce al aumento de los niveles de citoquinas pro inflamatorias, simultáneamente también produce inhibidores que restringen la magnitud y duración de la respuesta inflamatoria al ejercicio.
- El crecimiento de la micro circulación endotelial es clave durante el ejercicio, la remodelación vascular sigue dinámicamente los cambios bioquímicos inducidos por los estímulos mecánicos del ejercicio. Es necesario entender esta regulación de la transcripción y la estabilidad del ARNm, por la producción de proteínas y sus interacciones con otros factores de crecimiento.
- El Factor de crecimiento de fibroblastos básico ( $\beta$ -FGF) promueve la supervivencia neuronal, el rápido crecimiento neuronal y la elaboración de neuritas. Se activa en varios tejidos como las células endoteliales vasculares y en la corteza suprarrenal con potente actividad angiogénica y no se produce simplemente por la proliferación del astrocito (Montesano R, 1986). Desde que  $\beta$ -FGF fue aislado en el cerebro es probable que pueda implicar la actividad neurotrófica de las neuronas hipocámpales, sin embargo también existe evidencia que  $\beta$ -FGF puede tener un efecto mitogénico en astrocitos y oligodendrocitos.
- El envejecimiento se asocia con una reducción del flujo sanguíneo cerebral y con el deterioro de la memoria espacial, mientras que el aumento del flujo sanguíneo al hipocampo se asocia con un mayor rendimiento de la memoria en personas mayores (Heo S, 2010), concretamente, el ejercicio aeróbico en esta población tiene múltiples repercusiones; a nivel sanguíneo aumenta la producción de factores de crecimiento, como

el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y a nivel cerebral aumenta el tamaño del hipocampo y mejora la memoria espacial (Erickson ML, 2011), y como ya se ha comentado, mejora la plasticidad de las redes cerebrales dentro del control ejecutivo frontal, fronto-parietal, corteza motora y corteza auditiva primaria.

Los primeros estudios con animales demostraron que el ejercicio aeróbico puede producir el crecimiento de nuevos capilares en el cerebro (Black JE, 1990), aumentar la longitud y número de conexiones dendríticas entre neuronas y aumentar la producción de células en el hipocampo (Heo S, 2010). Los ejercicios repetitivos de ejecución llevados a cabo por mamíferos adultos promueven la angiogénesis en la corteza motora del cerebro (Swain RA, 2003). A nivel cerebral se observó el crecimiento de capilares dentro de los 30 días siguientes al inicio de un programa de ejercicios, y se generaron más neuronas post-exercise en el giro dentado de animales jóvenes y de edad más avanzada (Kim YP, 2004). Los mayores efectos del ejercicio son en el BDNF (brain-derived neurotrophic factor) o proteínas segregadas que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia de las neuronas y parecen materializarse en áreas altamente plásticas o transformables, respondiendo a estímulos ambientales.

Como muestra el Cuadro 7, muchas enfermedades crónicas se asocian con un grado bajo pero persistente de inflamación, por ejemplo, en las enfermedades cardiovasculares la activación de las células inmunes y la inflamación juegan un papel fundamental en la etiología de la arteriosclerosis.

CUADRO 7: Inflamación y Enfermedades Crónicas (Handschin C, 2008)



El fenotipo de EA es consecuencia de la convergencia de múltiples factores de riesgo o disregulaciones. La neuroinflamación es un componente clave que activa la microglía, produce el factor nuclear (NF)- $\kappa$ B e induce múltiples señales como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y IL-6, que conducen a la producción de isoformas patológicas de la proteína tau. Estas señales anormales dan como resultado la sobre-activación de algunas enzimas del ciclo celular, tales como la CDK5 y la cinasa neuronal del glucógeno sintetasa, con la consecuente fosforilación de tau (Fernández JA, 2008; Maccioni RB, 2009). La sobre-expresión de IL-1 junto a otras citoquinas proinflamatorias y la activación glial han sido asociados con la patogenia de la EA y Parkinson (Griffin WS, 2006). El estrés neuronal aumenta la síntesis neuronal de  $\beta$ APP y la secreción de sAPP, que a su vez activa la microglia y aumenta la síntesis y liberación de IL-1, que podría favorecer la producción de proteínas A $\beta$  o sAPP $\alpha$ . Los mecanismos implicados en la elevación de  $\beta$ APP parecen ser complejos y aunque varias líneas de evidencia indican el papel de estos mediadores inflamatorios en la cascada neurodegenerativa, explican sólo una parte de un proceso fisiopatológico más complejo.



## **2.- JUSTIFICACIÓN**

---



## 2. JUSTIFICACIÓN

---

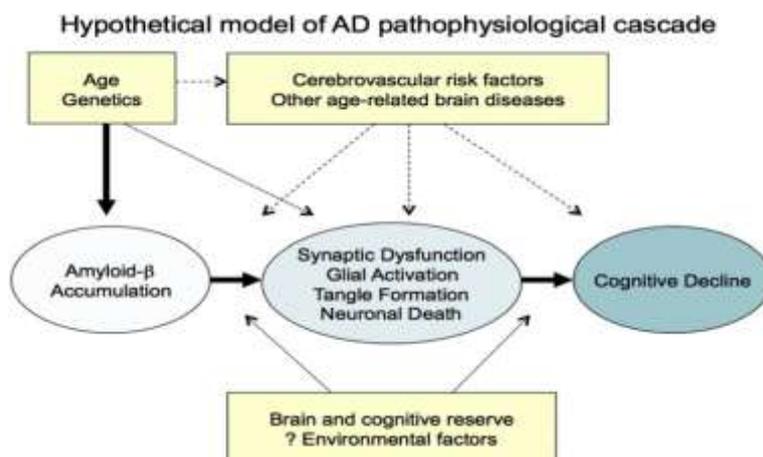
El objetivo de la investigación en enfermería es comprender, interpretar y explicar los fenómenos que influyen en la salud de la población y en el proceso del cuidado, para apoyar intervenciones favorables a la vida misma. Por lo tanto, nuestra investigación, debe ir encaminada hacia la mejora constante de la calidad y de la atención que prestamos, centrando nuestros esfuerzos en la prevención de las enfermedades que causan dependencia. Qué mejor método que utilizar aquellas acciones sencillas que podrían ser de utilidad en la prevención de la neurodegeneración como es la práctica de actividad física. El personal de enfermería dentro de sus funciones y competencias está capacitado para recomendar la práctica de actividad física como recurso preventivo de múltiples patologías que causan dependencia, pudiendo convertirse en una acción coste-efectiva que produciría un gran impacto en la salud de la población.

Según el Programa del Ministerio de Economía y Competitividad que marca los Retos Sociales dentro del “Horizonte 2020” se debe fomentar la investigación e innovación en proyectos que aporten respuesta directa a las prioridades políticas y los retos de la sociedad del Siglo XXI identificados en la estrategia Europea 2020, tales como la mejora de la salud y el envejecimiento saludable, el impulso de la investigación en enfermedades crónicas que causan dependencia, y el fomento del envejecimiento activo y saludable, todo ello con la finalidad de perseguir una sociedad con mejor calidad de vida, más sana, sostenible e integradora.

La población en los países desarrollados alcanza exponencialmente una mayor esperanza de vida, lo que conlleva sociedades más envejecidas y con mayor riesgo de trastornos neurodegenerativos. La detección temprana de los cambios en el estado cognitivo (mediante test y métodos de evaluación neuropsicológica) es esencial para la puesta en marcha de estrategias de prevención.

Este proyecto se desarrolla bajo la consideración del hipotético modelo de la cascada fisiopatológica de la EA, considerando que algunos factores de riesgo de la enfermedad pueden ser modificados por los profesionales sanitarios, lo que daría como resultado la variación del curso de la enfermedad o en el mejor de los casos la prevención de la misma, estos factores serían: los factores de riesgo cerebrovascular, la reserva cognitiva y la Actividad Física dentro de los factores ambientales. También se postula la acumulación  $\beta$ -amiloide como evento “arriba” en la cascada que se asocia con la “posterior” disfunción sináptica, neurodegeneración y pérdida neuronal, por ello, consideramos primordial la investigación de A $\beta$  como biomarcador específico de EA.

CUADRO 8: Hipotético modelo de la EA con la secuencia fisiopatológica que conduce al deterioro cognitivo (Sperling RA, 2011)



## 2.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE EL USO DE BIOMARCADORES

### *Criterios Diagnósticos*

Debido a que la enfermedad de Alzheimer debe tratarse tan pronto como sea posible tras su inicio, la detección temprana se ha convertido en una de las áreas centrales de la investigación en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. Se ha evolucionado desde los intentos por caracterizar las fases incipientes de la enfermedad, con la aparición del concepto heterogéneo de deterioro cognitivo leve en el SXX a la investigación actual con nuevos criterios de diagnóstico que permiten realizar el diagnóstico de EA en su fase predemencia o prodrómica (Valls-Pedret C, 2010) al añadir a la presencia de síntomas clínicos el análisis de biomarcadores como: proteínas amiloides y tau-fosforilada en LCR, atrofia temporal medial en RM, PET amiloide y/o glucosa o la presencia de mutaciones en genes determinantes de la enfermedad.

En la identificación de la enfermedad antes de la aparición de la demencia mediante el uso de biomarcadores se conocen tres fases: 1) fase asintomática de biomarcadores positivos, 2) fase con déficits cognitivos leves y biomarcadores positivos y 3) fase de demencia. La codificación de estas fases se realizó por primera vez en 2001 por un grupo internacional de trabajo (IWG) dirigido por Bruno Dubois, posteriormente en 2010 se aclararon algunas de las definiciones y en 2011, el Instituto Nacional sobre Envejecimiento y la Alzheimer Association (NIA/AA) estableció tres grupos de trabajo comentados anteriormente. Los criterios de la IWG y los de la NIA/AA tienen muchas similitudes ya que abrazan las mismas entidades pero muestran importantes diferencias al usar términos y poner énfasis en diferentes aspectos, por ejemplo, los criterios IWG usan un único enfoque clínico-biológico que incluye todas las fases sintomáticas de EA con el mismo marco

diagnóstico en la enfermedad sintomática y los biomarcadores son una parte integral, mientras que los criterios NIA/AA aplican diferentes enfoques diagnósticos a las tres fases y los biomarcadores son opcionales. Ambos criterios tienen fortalezas, pero existen deficiencias que deberían examinarse en futuras revisiones (Cummings J, 2012).

Se hace necesario estandarizar criterios preclínicos que utilicen biomarcadores en entornos comunitarios (Sperling RA, 2011), pero se torna difícil ya que aún no se ha establecido un vínculo firme entre la aparición de un biomarcador en individuos asintomáticos y la posterior aparición de sintomatología clínica.

Aunque el hipotético modelo refiere que la acumulación de A $\beta$  en el cerebro constituye el primer cambio patológico detectable, es posible que no sea suficiente para producir las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya que para que ocurra el declive cognitivo es necesario la disfunción sináptica y/o neurodegeneración. También se desconocen aspectos como; si existe un umbral específico o si una combinación específica de biomarcadores anormales predecirían la aparición de síntomas clínicos. Es posible que algunos individuos sean relativamente resistentes al proceso fisiopatológico de la EA por reservas cognitivas en el cerebro, por la protección de factores genéticos o por influencias ambientales y contrariamente que otros factores pueden agravar el curso clínico como la presencia de enfermedades cerebrales relacionadas con la edad. (Sperling RA, 2011).

En la práctica clínica actual el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer se realiza en estadios de la enfermedad con un avanzado proceso neurodegenerativo, donde el paciente manifiesta los síntomas de demencia y se han producido daños cerebrales irreversibles. Las terapias en general y los tratamientos farmacológicos en particular deberían ser todos preventivos, por lo que se hace necesario ensayar y encontrar biomarcadores y terapias eficaces en individuos que vayan con toda probabilidad a sufrir la enfermedad. Existe por tanto, una gran necesidad de desarrollar una herramienta predictiva de la enfermedad y un tratamiento curativo de la misma.

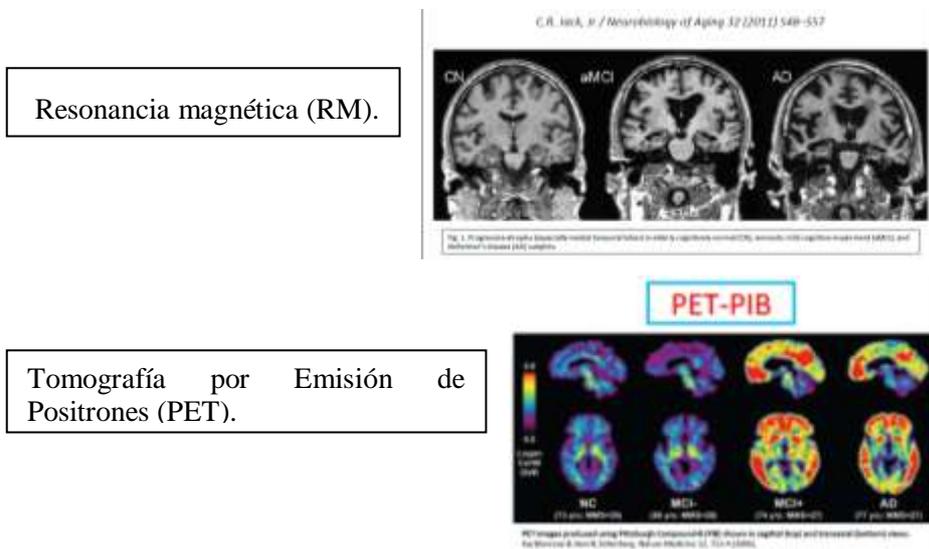
### *Biomarcadores Específicos de la Enfermedad de Alzheimer*

Aunque la prevención, el diagnóstico, y tratamiento de la demencia son de máxima importancia, en la praxis médica sólo se obtiene un diagnóstico aproximado basado en resultados de pruebas cognitivas que pueden estar condicionadas por el nivel cultural y la capacidad cognitiva básica. Por otra parte, estos resultados no siempre pueden distinguir entre enfermedades degenerativas que afectan a la cognición y que no presentan lesiones cerebrales características de la EA, por lo tanto, la investigación de biomarcadores se hace importante tanto porque sirve para identificar y monitorizar la patología subyacente como para sugerir un pronóstico.

Estudios multicéntricos como; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Australian Imaging Biomarkers and lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) o Europeo-ADNI (E-ADNI) han propuesto un modelo validado en el cual la mayoría de los biomarcadores se convierten en anormales siguiendo una secuencia ordenada de tiempo, lo que se correlaciona con la hipótesis de la secuencia fisiopatológica que sigue la EA (Pérez-Grijalba V, 2013).

Los biomarcadores que se utilizan en la actualidad, en el deterioro cognitivo leve y EA útiles para el diagnóstico y seguimiento de la progresión de la enfermedad son los siguientes:

**1.- Atrofia cerebral: medida a través de pruebas de neuroimagen como Resonancia Magnética y PET-scan**



- 2.- Niveles bajos de proteínas beta-amiloides (componente principal de las placas neuríticas)**
- 3.- Niveles altos de proteínas tau (componente fundamental de los ovillos neurofibrilares)**

Las técnicas de imagen descritas, son técnicas de un elevado coste y sirven únicamente de apoyo para el diagnóstico clínico de la enfermedad. Además el diagnóstico sólo con estas técnicas no es fiable 100% ya que en ocasiones la imagen que se obtiene no se corresponde con el estado cognitivo del paciente. Según PJ Modrego, la Resonancia Magnética es un biomarcador útil para predecir la conversión a la demencia en pacientes con DCL amnésico que se correlaciona bien con la histopatología, ya que el 38% de los pacientes estudiados con DCL evolucionaron a EA, por otro lado PET parece ser un predictor robusto de la conversión a la demencia, pero es caro y de disponibilidad limitada.

Entre los biomarcadores para la detección biológica de la EA la mayor experiencia reside en biomarcadores bioquímicos en LCR, que reflejarían los cambios patológicos propios de la

enfermedad. Los pacientes con EA presentan en el LCR una disminución de la concentración de  $\beta$ 42-amiloide como reflejo del depósito de esta proteína a nivel cerebral y un incremento de los niveles de proteína tau total y tau fosforilada como reflejo de la intensidad de la degeneración neuronal y daño cerebral, esta se alterara con posterioridad a la alteración de  $\beta$ 42-amiloide. Este perfil bioquímico en el LCR de pacientes con EA, estaría presente en fases prodrómicas, y probablemente en fases preclínicas de la enfermedad, los biomarcadores han demostrado una sensibilidad y especificidad en torno al 80-90% para distinguir entre enfermos con EA y controles y se han incluido en los criterios publicados en 2011 para el diagnóstico de la EA en fase pre demencia y preclínica (Sperling RA, 2011). No obstante, durante el congreso del ICAD del año 2012, se presentaron una serie de comunicaciones con los problemas de reproducibilidad interlaboratorio de esta prueba que todavía deben solucionarse y el problema de que estos biomarcadores bien validados no pueden usarse en población general por dificultades prácticas.

### ***$\beta$ -amiloide en plasma como biomarcador de la Enfermedad de Alzheimer***

El disponer en la práctica clínica de una prueba predictiva, posibilitaría realizar un seguimiento controlado del individuo y la instauración de tratamiento en el momento de aparición de la enfermedad, además de identificar en fases tempranas a la población diana o de riesgo susceptible de necesitar tratamiento preventivo (inmunoterapia) que impediría el desarrollo de la enfermedad. Científicos como M Sarasa, han desarrollado técnicas de detección de biomarcadores en sangre mediante kits  $A\beta$  con el objetivo de proporcionar a médicos y a pacientes una herramienta útil que facilitaría el establecer una línea de base de normalidad y el posterior diagnóstico de la EA en sus primeras etapas, abriendo la posibilidad de iniciar el tratamiento antes de que se produjeran daños irreversibles en el cerebro.

El uso de las proteínas  $\beta$ -amiloide en plasma todavía es polémico, hasta ahora no ha dado fiabilidad suficiente y está en fase de investigación (Pérez-Grijalba V, 2015; González-Martínez A, 2011), pero podría contribuir a ser un marcador pre mórbido del riesgo de enfermedad, más cómodo y menos cruento para el paciente que las determinaciones de biomarcadores en LCR. Podríamos decir que existe un creciente interés en el desarrollo de biomarcadores en sangre con especial atención a la determinación de péptidos  $\beta$ -amiloides debido a su relación mecanicista con la patología de la EA y la evidencia de que los cambios de  $A\beta$  en el cerebro son los primeros signos detectables en inicio de la enfermedad.

Siguiendo la hipótesis de que cambios en los niveles de  $A\beta$  en sangre pueden reflejar cambios en los niveles de  $A\beta$  en el cerebro como signo de una patología amiloide cortical y prestando atención a los resultados de otros estudios transversales llevados a cabo con anterioridad (Pérez-Grijalba V, 2013) que mostraron asociaciones estadísticamente significativas entre los marcadores  $A\beta$ 40 y

A $\beta$ 42 en plasma, y su relación con el diagnóstico de EA, DCL y controles, se deduce que existen resultados contradictorios en las distintas publicaciones (Gabelle A, 2013; Koyama A, 2012; Pesini P, 2012; Lui JK, 2010; Watt AD, 2012; Sotolongo-Grau O, 2014) debido a numerosos factores de confusión que pueden afectar a estos biomarcadores A $\beta$  en plasma y serían;

- cuestiones técnicas
- el largo curso pre-clínico de la enfermedad
- el largo curso de antecedentes del paciente anciano
- el conocimiento de la biología de las proteínas A $\beta$  en sangre. Esta cuestión ha sido especialmente tenida en cuenta en las investigaciones del Dr. Sarasa, pudiendo encontrarse libre en plasma, unido a componentes plasmáticos y la fracción calculada (Sotolongo-Grau O, 2014).

Es importante incluir estas consideraciones en las investigaciones con A $\beta$  a nivel plasmático como biomarcador pro mórbido de la EA y por eso las he tenido en cuenta y están recogidas en este estudio.

En 2013, el grupo de trabajo de Pérez-Grijalba encontró que los niveles de A $\beta$ 42 libres en plasma fueron menores en pacientes con DCL que en controles y por el contrario, los niveles de A $\beta$ 42 calculados y unidos a células fueron menores en controles que en el grupo con DCL, este hallazgo podría ayudar a explicar la variabilidad de resultados obtenidos en los diferentes ensayos, los resultados más significativos se encontraron en la relación A $\beta$ 40 libre/diluido, A $\beta$ 42 libre/diluido y A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40libre que fueron mucho menores en el grupo de DCL que en controles lo que es congruente con estudios anteriores (Sagarre AP, 2011; Sundelof J, 2008). No se ha clarificado si las cantidades de A $\beta$  libres o calculadas dependen de factores externos relacionados con la EA.

Así pues, dependiendo de la capacidad del ensayo de medir los niveles de A $\beta$  libres en plasma y la proporción variable o calculada unida a proteínas plasmáticas y células, la medición que se obtendrá de los valores de A $\beta$  en plasma podría dar resultados muy dispares, como se ha encontrado en el estudio de Pérez-Grijalba, fluctuando en uno u otro sentido. De todo ello se deduce que al cuantificar los niveles de los péptidos A $\beta$  directamente accesibles en plasma y los niveles de A $\beta$  calculados podrían dar un conocimiento más comprensivo mejorando la habilidad diagnóstica de los test de proteínas  $\beta$ -amiloides.

Sagarre AP en 2011 correlacionó los niveles de A $\beta$ 1-42 en plasma y los depósitos amiloides en el cerebro, y los niveles de A $\beta$ 1-40 y A $\beta$ 1-42 libre en plasma con la relación en LCR de tau/AB1-42.

Si bien, queremos remarcar que todos los estudios que analizan A $\beta$  en sangre como biomarcador pro mórbido de la EA se han llevado a cabo en sujetos que presentaban un DCL o demencia diagnosticada, mientras que la intención de este estudio es analizar la presencia de estos biomarcadores en sujetos asintomáticos cuyo único factor de riesgo de la enfermedad es la edad, podríamos considerarlo un estudio pionero que sigue la línea de la investigación en el campo de la prevención mediante la determinación de este tipo de proteínas  $\beta$ -amiloides en sangre, observando su comportamiento en la fase preclínica o asintomática en la población general para poder comprobar si se correlaciona con déficits cognitivos objetivables medidos mediante test cognitivos.

## 2.2. FACTORES PREVENTIVOS DE LA NEURODEGENERACIÓN

Mormino EC en 2009, habla de un modelo en que la deposición de A $\beta$ , la atrofia del hipocampo y los déficits de memoria episódica ocurren secuencialmente en sujetos ancianos, con la deposición de A $\beta$  cómo el evento principal en el estado pre sintomático de la EA (Chételat G, 2012). Otros estudios evalúan si estilos de vida como; la vitalidad cognitiva y participación intelectual, los intercambios sociales, la nutrición y la actividad física influirían en la cognición de las personas ancianas, reduciendo el riesgo de enfermedades asociadas a la edad (Podewils LJ, 2005; Mayeux R, 2012; Profenno LA, 2010; Chandra V, 2001; Morris MC, 2003; Bates KA, 2009).

Centrándonos en la posibilidad de que algunas intervenciones estratégicas en la población anciana, podrían ayudar a retrasar la aparición, progresión o reducir la gravedad de la EA (aunque no es probable que lo impidiera por completo) podemos decir que es necesario seguir trabajando para aclarar los posibles mecanismos de acción, si bien, hay algunas aspectos interesantes que han sido publicados anteriormente por otros autores como:

- la DMII, la obesidad y la resistencia a la insulina sirven como co-factores que contribuyen a la patogénesis y/o a la progresión de la neurodegeneración.
- existe una asociación negativa entre HDL y A $\beta$ 40.
- es posible una asociación de A $\beta$  con el índice de grasa corporal (Leahey TM, 2007). En una cohorte relativamente grande el síndrome metabólico tuvo un impacto negativo en la función cognitiva (Raffaitin C, 2011)
- se describe una mayor probabilidad de aterosclerosis en pacientes con EA al encontrarse un vínculo entre A $\beta$ , el nivel lipídico y la aterogénesis (Foster PP, 2011).
- niveles altos de LDL-C y niveles bajos de HDL-C se asocian con un mayor depósito de A $\beta$  o de PIB. Trabajos in vitro sugieren que el colesterol tiene un papel importante en la deposición de A $\beta$  a nivel cerebral con lo cual, si los niveles de colesterol son modificables se podría potencialmente influir en retardar la cascada patológica de la EA (Reed B, 2013).

- la disminución de la capacidad cardiorespiratoria se asocia con un aumento progresivo de la severidad de la EA, lo que sugiere un vínculo entre la salud cardiorespiratoria y la progresión de la gravedad de la enfermedad independientemente de la edad, género y severidad de la demencia (Vidoni ED, 2012).

### *2.2.1. Actividad Física*

---

Los estudios sobre el efecto de los diferentes tipos de actividades de ocio en los dominios cognitivos son limitados. Según HX Wang (2013), altos niveles de actividad física se relacionan con un menor declive de la memoria episódica, el lenguaje y la cognición global. Llevar a cabo algún tipo de actividad física y/o cognitiva, (Middleton LE, 2010, Scarmeas N, 2009) puede ralentizar o prevenir el deterioro funcional asociado con el envejecimiento y mejorar la salud en adultos mayores. Respecto a la EA o demencia, los primeros estudios no encontraron asociación entre el ejercicio y el declive cognitivo o demencia, pero estudios más recientes (Scarmeas N, 2009) describen la posible asociación es decir, que existe un menor riesgo de desarrollar EA en aquellos sujetos que practicaban actividad física en comparación con los sujetos inactivos pero no está claro si el efectuar estos cambios en el estilo de vida, retrasaría la progresión del deterioro cognitivo una vez establecido el diagnóstico de la EA.

Tanto los mecanismos que median los cambios patológicos inducidos por un estilo de vida sedentario, como los efectos terapéuticos y beneficiosos producidos por el ejercicio siguen siendo en gran parte desconocidos. Se sabe poco acerca de los cambios en la estructura cerebral por la falta de ejercicio o por su práctica a nivel cardiovascular y musculoesquelético, pero la asociación beneficiosa de la actividad física a nivel cerebral se ha demostrado consistentemente, por lo que a continuación desarrollamos el cuerpo de conocimiento existente centrándonos en su influencia sobre la degeneración cognitiva y la EA, ya que el ejercicio físico puede ser una herramienta eficaz para enlentecer la progresión de la EA, con un papel cada vez más reconocido no sólo para preservar la salud cardiovascular, sino también la salud cognitiva y la memoria en adultos mayores (Podewils LJ, 2005):

- La actividad física reduce el riesgo cardiovascular, disminuye la presión arterial y aumenta los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad y la tolerancia a la glucosa, factores que pueden estar relacionados con la integridad neuronal y la función cognitiva (Podewils LJ, 2005), además puede indicar un ambiente social más enriquecido, lo que también puede disminuir el riesgo de demencia.

- La actividad física aeróbica que mejora la aptitud cardiorrespiratoria en torno al 14% del VO<sub>2</sub>max, es beneficiosa para la función cognitiva de adultos mayores sin deterioro cognitivo diagnosticado (Angevaren, 2008).
- Los cambios macroscópicos inducidos por el ejercicio se pueden entender como un halo de esperanza para aquellos individuos predispuestos genéticamente que teniendo factores de riesgo de demencia podrían ser sensibles al efecto beneficioso de la actividad física, por ejemplo, Larson et al, (2006) mostró la asociación del ejercicio regular con un riesgo reducido de demencia, el cual no estaba influenciado por la predisposición genética APOE-ε4. Posteriormente Nichol et al, (2009) demostró en ratones APOE-ε4, que el ejercicio mejoraba las funciones cognitivas dependientes del hipocampo. Estos hallazgos están en consonancia con los datos en humanos que indican que los individuos sedentarios predispuestos genéticamente tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo, y pueden experimentar una mayor respuesta a la actividad física que los no portadores, quizás de modo similar a como lo expresan los ratones APOE-ε4 (Head D 2012).

### 2.2.1.1.- Efectos de la Actividad Física sobre el Funcionamiento Cognitivo

Actualmente se acepta que el cerebro controla los procesos mentales, fisiológicos y conductuales, que el funcionamiento del cerebro está controlado por factores genéticos y que algunos factores sociales y ambientales pueden alterar la expresión de estos genes y provocar alteraciones en la expresión genética y cambiar el funcionamiento y comportamiento del cerebro (Craik FIM, 1992).

#### ***- Investigaciones in vitro centradas en Animales***

Al evaluar los efectos del ejercicio en animales se obtienen los beneficios de reducir algunas variables confusoras que a menudo están presentes en los estudios humanos, y proporcionan una aproximación a la plasticidad neurocognitiva inducida por el ejercicio mediante un enfoque traslacional o entre especies.

Los estudios (Kramer AF, 2006) que proporcionan evidencia del óptimo uso de modelos animales para evaluar los efectos del ejercicio sobre las poblaciones humanas, han utilizado diversos marcos:

- 1) Que el ejercicio aeróbico mejora el rendimiento del comportamiento en el aprendizaje y la memoria en los animales jóvenes y viejos.
- 2) Que la actividad neuronal y la potenciación a largo plazo (LTP) de un modelo de memoria, se mejoran con el ejercicio.
- 3) Que los factores moleculares asociados con la plasticidad cerebral están disregulados durante el ejercicio en los animales jóvenes y viejos.

- 4) Que el ejercicio promueve el crecimiento de nuevas neuronas y la vascularización en animales adultos.

Los estudios en roedores que examinan la influencia del ejercicio sobre sistemas neuronales se centran en el hipocampo y se asocian a tareas de aprendizaje y memoria espacial como el laberinto de agua de Morris. El uso voluntario de una rueda corriente aumenta la proliferación de células neuronales y su supervivencia, produciendo así una red de neurogénesis en el giro dentado del hipocampo (Booth FW, 2002), este aumento en el número celular se asoció con mejores resultados en el aprendizaje. Las ratas sometidas a mayores ejercicios aprendieron mejor la prueba del laberinto de agua y exhibieron una mayor potenciación a largo plazo en el giro dentado, el grupo activo en comparación con el sedentario produjo cambios en genes conocidos por estar asociados con la actividad neuronal, la estructura sináptica y la plasticidad neuronal.

Mattson et al, (2000) especula que la combinación de dieta y práctica de ejercicio físico conlleva efectos neuroprotectores beneficiosos induciendo una leve “respuesta de estrés”, que se traduce en la expresión de los genes que codifican proteínas como factores neurotróficos que pueden proteger las neuronas por estimular la producción de proteínas que suprimen la producción de oxiradical, estabilizan la homeostasis celular de calcio e inhiben cascadas bioquímicas.

Carro et al, (2001) en modelos experimentales de ratón encuentra que el ejercicio físico reduce la vulnerabilidad al daño cerebral en modelos de lesión neuronal que involucra diferentes tipos de mecanismos etiopatogénicos pertinentes a las enfermedades humanas. Sus resultados indican que el ejercicio es neuroprotector debido al mayor paso de IGF-I circulante en el cerebro, porque cuando se bloquea este paso el ejercicio ya no es neuroprotector, basándose en estos hallazgos, presuponen que el IGF-I circulante ejerce un efecto tónico neuroprotector fisiológico en el cerebro que está deprimido en sujetos sedentarios. IGF-I conduce al aumento de la angiogénesis y el mejor manejo del oxígeno por las neuronas en las ratas adultas. Al extrapolar estas observaciones de roedores a los seres humanos y teniendo en cuenta que el ejercicio estimula el crecimiento de la hormona IGF-I en los seres humanos, se entiende que cambios en el estilo de vida asociados con la cultura moderna y el sedentarismo contribuyen a la creciente incidencia de las enfermedades neurológicas atribuibles a la muerte neuronal aguda o progresiva observada en los países desarrollados y que por lo tanto, la muerte neuronal podría añadirse a la lista creciente de las condiciones patológicas del sedentarismo como un factor de riesgo.

Aunque el crecimiento de nuevas neuronas puede no traducirse necesariamente en una mejora de la cognición, van Praag et al (1999) sugiere que ejercicio en animales de edad avanzada puede mejorar tanto la cognición como la proliferación de neuronas. Los modelos animales han

demostrado efectos colinérgicos positivos en relación con el ejercicio que se traduce en un aprendizaje más rápido. El ejercicio también tiene efectos sobre la estructura neuronal y la capacidad de respuesta que subyace a la cognición y al comportamiento. Se ha establecido que el ejercicio aumenta los niveles de BDNF en el hipocampo al que se le atribuye un rol en la neurogénesis y se ha demostrado que regula los neurotransmisores dopaminérgicos y sistemas colinérgicos y puede jugar un papel importante en los efectos sobre los neurotransmisores inducidos por el ejercicio. La evidencia indica que IGF-I juega un papel importante en la influencia del ejercicio sobre la cognición, los niveles de BDNF y neurogénesis.

En resumen, el ejercicio aumenta el rendimiento cognitivo en los animales jóvenes y ancianos y aumenta los niveles de mRNA y proteína de BDNF que pueden contribuir a la neurogénesis inducida por el ejercicio. Puede ser una intervención importante en el tratamiento o prevención de algunos estados patológicos de la enfermedad cognitiva. Además, IGF-I puede mediar en los efectos del ejercicio sobre BDNF, sobre neurogénesis y sobre el desempeño cognitivo. Es decir, que los estudios en animales proporcionan información sobre los efectos del ejercicio que son difíciles de obtener en estudios de intervención humana y los resultados que se obtienen de estos estudios en animales se superponen con los resultados de los estudios en humanos para reforzar la hipótesis de que el ejercicio es un eficaz potenciador del funcionamiento neuro-cognitivo (Kramer AF, 2006) reduciendo el riesgo de deterioro cognitivo temprano, regulando la neurogénesis del hipocampo, la plasticidad sináptica y el aprendizaje (Dishman RK, 2006).

#### ***- Investigaciones Epidemiológicas en Seres humanos***

Tanto la investigación a largo plazo de ensayos clínicos aleatorios como la investigación a corto plazo de estudios transversales, sugieren influencias positivas de la actividad física en la función y estructura del cerebro humano facilitando los procesos de neuroadaptación y neuroprotección (Dishman RK, 2006). El mayor impacto positivo de la actividad física se da en el control ejecutivo (Kramer AF, 2006) que abarca la planificación, programación, memoria de trabajo, procesos inhibitorios y la multitarea. Sorprendentemente, algunos autores (Colcombe S, 2006; Kramer AF, 2006) concluyen que las pérdidas de volumen cerebral pueden ser restauradas mediante intervenciones con ejercicios cortos planteando la posibilidad intrigante de que estos cambios macroscópicos pueden producirse tras la aplicación de un programa de ejercicios actuando como un régimen terapéutico o tratamiento paliativo.

El ejercicio regular en adultos mayores tiene un impacto beneficioso sobre la depresión (Dunn AL, 2001), la calidad del sueño (Driver HS, 2000) y la función cognitiva (Colcombe S, 2006; Podewils LJ, 2005) y el ejercicio desarrollado a una edad temprana puede tener un efecto protector en la cognición posteriormente en la edad adulta (Middleton et al, 2010).

La mejora en las funciones cognitivas ocasionada por la actividad física reflejan que aumenta la resistencia de las células y los tejidos al estrés oxidativo, la vascularización, el metabolismo energético y los mecanismos de síntesis neurotrófica (Foster PP, 2011), todos ellos importantes en la neurogénesis. Si a esto se suma que mejora la plasticidad cerebral y la memoria, podríamos decir que la actividad física podría considerarse una actividad beneficiosa en la prevención de los trastornos neurodegenerativos asociados a la edad (Radak Z, 2010).

El entrenamiento aeróbico induce un aumento de la actividad en las regiones frontales y parietales del cerebro, que se considera participan en el adecuado rendimiento en la tarea de atención (Colcombe S, 2006). La base biológica consiste en la mejora el flujo sanguíneo cerebral, la entrega de oxígeno, y la producción de factores de crecimiento en el hipocampo, sugiriendo una menor pérdida de tejido cerebral durante el envejecimiento (Larson EB, 2006) a través de:

1. que el incremento en la aptitud cardiovascular aumenta el número de interconexiones (sinapsis) en la materia gris frontal y parietal, lo que permite un mayor reclutamiento sistemático de estas zonas con mayor carga cognitiva.
2. que el aumento de la aptitud cardiovascular conlleva aumentos en el suministro capilar de sangre en estas regiones, lo que a su vez proporciona recursos metabólicos para responder de manera coherente a la ejecución de la tarea.

Por supuesto, estas posibilidades no son excluyentes, pueden trabajar juntas para producir el aumento de rendimiento de la red atencional (Colombe SJ, 2004).

Ensayos aleatorizados informan de la mejora en la función neurocognitiva después del entrenamiento. Estudios observacionales hablan de una asociación inversa entre la actividad física y el deterioro cognitivo en adultos mayores y sólo en algunos casos para la EA (Podewils LJ, 2005), por lo que la actividad física puede tener diferentes funciones en las diferentes formas de demencia.

Podemos decir que un cuerpo de evidencia apoya el papel de la actividad física como medio para mantener el rendimiento cognitivo, preservar la plasticidad neuronal, aumentar la sinapsis y receptores dentrícos incluso después de una lesión, mediante un proceso de liberación de factores hormonales que pueden ayudar a la creación neuronal y mejora funcional (Nichol K, 2009).

Estudios epidemiológicos intentan abordar la relación de la actividad física con la aparición de trastornos cognitivos relacionados con la edad utilizando diferentes definiciones de actividad física, y métodos para evaluar la función cognitiva o demencia. A pesar de la variabilidad en el diseño de los estudios, el resultado de estudios longitudinales afirman que el riesgo de demencia, deterioro cognitivo, y EA es menor entre las personas que participan en actividad física de alto nivel y que

pequeños aumentos en la actividad física en personas sedentarios pueden ocasionar grandes beneficios en la población (Podewils LJ, 2005). Las reducciones en el riesgo relativo de demencia vascular asociada con la actividad física son más débiles y variables. La actividad física puede prevenir o retrasar la aparición de deterioro cognitivo, pero se desconoce si ese efecto se traducirá en una reducción de la prevalencia de la demencia (Rockwood K, 2007). Una revisión Cochrana (Angevaren M, 2008) encontró en ocho de los once ensayos aleatorios de intervenciones con ejercicios aeróbicos se asociaron con mejoras en la función cognitiva. También se describen los beneficios de un programa sistemático de ejercicios en personas con EA, considerándola una intervención segura que en combinación con la atención de los servicios socio-sanitarios puede aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de pacientes y cuidadores (Cyarto EV, 2011).

Algunos autores establecen que puede existir una relación entre el nivel de actividad física y la velocidad de respuesta psicomotora medida con el TMT en adultos jóvenes. El ejercicio físico influía en aspectos cognitivos, aprendizaje y memorización de las funciones ejecutivas, y los sujetos con bajo nivel de actividad física requirieron más tiempo para terminar ambas partes que el grupo con nivel moderado de actividad y estos a su vez requirieron más tiempo que los atletas de alto nivel de Actividad Física (Plunzevic J, 2010). El ejercicio mejora la función motora, la velocidad de respuesta cognitiva, y en la atención auditiva y visual (Angevaren M, 2008).

Debido a la variedad de test que se disponen para valorar la función cognitiva, sería interesante que médicos y científicos en el campo de la neuropsicología acordasen una pequeña batería de pruebas cognitivas para usar en este tipo de investigaciones, lo que conseguiría aumentar la reproductibilidad de los resultados en la investigación futura.

Algunas cuestiones que consideramos importantes y que han sido escasamente investigadas son:

- 1) qué tipo e intensidad de actividad es necesaria para preservar la función cognitiva, con la intención de buscar una relación cognitivo-motora.
- 2) qué tipo de entrenamiento produce los efectos más rápidos y sólidos sobre la cognición.
- 3) cuánto efecto beneficioso continúa tras la última sesión post-ejercicio después de cesar el entrenamiento o cuánto ejercicio es necesario para restablecer los beneficios que se obtuvieron previamente.
- 4) qué grado de entrenamiento junto a otras intervenciones (entrenamiento cognitivo, intervenciones sociales y programas nutricionales) favorece los mecanismos biológicos.

Los resultados de este estudio pretenden ampliar las indicaciones de la prescripción de ejercicio como método de intervención sanitaria para prevenir el declive de la función cognitiva en la población.

### 2.2.1.2.- Influencia de la Actividad Física en los Biomarcadores Específicos de la EA

Los adultos mayores cognitivamente normales con una historia de aproximadamente 20 años de entrenamiento físico que cumplen las recomendaciones de AHA de 7,5 equivalente metabólico (MET) horas por semana (30 minutos de ejercicio moderado 5 días/semana) tienen una distribución de biomarcadores asociados con un menor riesgo de EA (Liang KY, 2010) evaluados mediante PET que detecta depósitos de A $\beta$  mediante el compuesto radiactivo Pittsburgh-B (PIB). En personas de edad avanzada entrenadas físicamente la absorción de PIB fue baja, en ancianos físicamente activos se observó que los niveles de A $\beta$ 1–42 en LCR fueron mayores mientras que los niveles de tau y tau fosforilada p(tau)181 (que reflejan indirectamente muerte axonal en regiones cerebrales como el hipocampo en la degeneración neuronal) fueron bajos. La distribución fue opuesta en sujetos sedentarios es decir, bajo A $\beta$ 1–42 en LCR, y alto tau y tau fosforilada p(tau)181.

Podewils et al, en 2005 refiere que el aumento del número de actividades físicas o gasto calórico se asociada con menor riesgo de demencia, pero que cuando el análisis se estratifica por estado de portador APOE- $\epsilon$ 4 el beneficio se limita exclusivamente a los no portadores de APOE- $\epsilon$ 4. Posteriormente Larson et al en 2006, mostró que la asociación de ejercicio regular con el riesgo de demencia no estaba influenciado por la predisposición genética para la EA como es tener uno o dos alelos  $\epsilon$ 4 del gen APOE. Recientes estudios (Head D, 2012) con individuos sedentarios cognitivamente normales con APOE- $\epsilon$ 4 sugieren que un estilo de vida físicamente activo puede permitir a los  $\epsilon$ 4 portadores tener niveles de amiloide cerebral equivalentes a los no portadores. No están claros los mecanismos por los cuales el ejercicio puede influir en la deposición amiloidea pero puede ocasionar efectos directos sobre el metabolismo de la proteína precursora del amiloide y efectos indirectos influyendo sobre factores neurotróficos, la neuroinflamación, el funcionamiento cerebrovascular o el metabolismo de la glucosa(Gupta VB, 2011).

Hay que investigar por qué las personas con ApoE- $\epsilon$ 4 heredan un mayor riesgo de desarrollar la EA, si todas las personas que tienen el alelo ApoE4 presentan EA, y si la actividad física puede influir en la no presencia de enfermedad a pesar de tener esta herencia

En un estudio con 22 pacientes diagnosticados de EA en el que se usaron biomarcadores plasmáticos específicos de la enfermedad, los niveles del péptido A $\beta$ -40 correlacionaron negativamente con la puntuación de Mini Examen Cognoscitivo (versión en español de la prueba Mini Mental). Después de 6 meses de tratamiento con galantamina, los niveles de péptido A $\beta$ -40 medios disminuyeron de 31.86 a 24,22 pg/mL y fueron predictivos de respuesta al tratamiento de la enfermedad. Los autores concluyen que determinar los niveles plasmáticos de péptido A $\beta$ -40 podría ser útil en la predicción y control de respuesta al tratamiento en EA (Modrego PJ, 2008).

### 2.2.1.3.-Cronología de los Cambios Inducidos por el Ejercicio

La cognición tiene múltiples escalas y dimensiones e incluye el término recientemente formulado de “connectome” que pretende lograr una asignación y conexión completa del cerebro (proyecto conectoma; Kuljiš, 2010b). La pérdida de memoria y la desorientación en el espacio se encuentran entre las primeras manifestaciones conductuales de la EA. Los efectos que induce el ejercicio pueden afectar a las redes neuronales del cerebro, al hipocampo y al volumen cortical que se asocian con un mejor rendimiento de la memoria espacial (Heo S, 2010; Erickson KI, 2011). Un estudio aleatorio controlado con 120 adultos mayores, mostró que el entrenamiento con ejercicios aeróbicos aumentó el tamaño del hipocampo en un 2% llevando a mejoras en la memoria espacial y revirtiendo la pérdida de volumen relacionada con la edad, también encontraron que el aumento del volumen del hipocampo se asoció con mayores niveles séricos de BDNF, un mediador de la neurogénesis en el giro dentado (Erikson KI, 2011).

Las estrategias para combatir las reducciones en el volumen del hipocampo se están convirtiendo en un tema interesante tanto desde el punto de vista de los científicos como de la salud pública. La actividad física, con ejercicios aeróbicos emerge como un prometedor tratamiento de bajo coste para mejorar la función neurocognitiva, accesible a la mayoría de los adultos y que no está plagada de intolerables efectos secundarios como a menudo ocurre con los tratamientos farmacológicos.

El ejercicio físico que induce cambios en la aptitud cardiovascular está relacionado con cambios en las activaciones del cerebro que se producen durante el aprendizaje espacial medidas mediante RM (Holzschneider K, 2012).

La cronología de los cambios inducidos por el ejercicio puede relacionarse con la progresión de los eventos fisiopatológicos de la enfermedad a nivel cerebral. El ejercicio ha demostrado suprimir liposacáridos que inhiben la neurogénesis y aumentar la proliferación de células neuronales y su diferenciación en neuronas probablemente responsables de mejoras significativas en el aprendizaje y en el rendimiento de la memoria (Hoveida et al 2011), también media en el metabolismo de APP y en la cascada amiloide a favor de la reducción en la producción de A $\beta$ , es decir que ha demostrado disminuir la carga de beta-amiloide en la EA en un modelo de ratón transgénico tanto el A $\beta$  extracelular (medido por inmunohistoquímica) como las formas totales ácido-extraíbles A $\beta$  1-40 y A $\beta$  1-42 (determinado por ELISA), y esta reducción estuvo presente en las regiones de la corteza frontal y a nivel del hipocampo (Adlard PA, 2005), por lo que podemos decir, que estas investigaciones en modelos animales demuestran que el ejercicio es una sencilla intervención conductual suficiente para inhibir la progresión normal de la neuropatología presente en la EA.

En el envejecimiento normal los déficits cognitivos objetivables son mínimos pero podemos encontrar que aumentan si el paciente entra en un estado de DCL. La degeneración neuronal en pacientes con demencia se describe como un riesgo constante o exponencialmente creciente de muerte celular (Clarke G, 2000). Un riesgo exponencial decreciente indica que la probabilidad de muerte celular disminuye en proporción directa al número de células restantes. El tiempo de muerte de cualquier neurona se considera aleatorio. Una vez que comienza el proceso neurodegenerativo este es rápido, y la mayor cantidad de neuronas se pierden durante la fase inicial, es una fase crítica en la que un proceso de mitigación tendrá más impacto en la prevención de la neurodegeneración y de la sintomatología clínica. Por lo tanto, si nuestra hipótesis es verdadera y el ejercicio juega un papel suficiente paliativo, debe ser realizado en un momento temprano e idealmente años antes del inicio de este proceso. Una vez que se ha instaurado el DCL la pérdida neuronal se hace más pronunciada, se pierden un número importante de unidades neuronales y este proceso refleja un estado de transición entre el declive cognitivo del envejecimiento normal y la demencia. Una intervención temprana con ejercicio podría evitar la Degeneración Neuronal más rápida en la primera parte del declive cognitivo o curva normal y potencialmente reducir o idealmente invertir el proceso, si bien, esta situación es más compleja ya que aparte de la “pérdida de células” las manifestaciones clínicas de enfermedades neurodegenerativas están causadas por fenómenos poco entendidos que incluyen la disfunción celular sin anomalía anatómica conocida (por ejemplo, disfunción sináptica sin pérdida de sinapsis), la degeneración sináptica sin pérdida neuronal y la disfunción neuronal que precede a la muerte neuronal (Foster PP, 2011). Las interconexiones claramente establecidas pero mal entendidas entre ejercicio físico y cognición no son una excepción a este dilema.

#### [2.2.1.4.-Recomendaciones de Actividad Física](#)

Nuestra sociedad está actualmente en guerra contra las enfermedades crónicas que representan una pesada carga para la sociedad en cuanto a costes médicos y humanos.

El ejercicio físico es de vital importancia y potencialmente eficaz en nuestro arsenal de armas contra las enfermedades crónicas, la mala noticia es, que es la menos utilizada en el ámbito de la Salud Pública. Según la percepción de algunos autores (Booth FW, 2002) gran parte de la comunidad médica no practica la prevención primaria en lo que respecta a los niveles adecuados de actividad física para la salud y subestima la importancia de las bases genéticas, celulares y moleculares de las enfermedades causadas por la inactividad física. Para muchos, el ejercicio es considerado únicamente como una investigación, herramienta de diagnóstico o rehabilitación y no como un arma contra la enfermedad crónica.

La inactividad física está cada vez más extendida en muchos países y repercute considerablemente en la salud general de la población mundial, constituye el cuarto factor de riesgo más importante de mortalidad en el mundo (Global health risks, OMS 2009), es la tercera causa de muerte en los EEUU y contribuye a la segunda causa principal (la obesidad), responsable de al menos 1 de cada 10 muertes (Booth FN, 2002).

Está demostrado que la actividad física practicada con regularidad reduce el riesgo de cardiopatías coronarias y accidentes cerebro vasculares, diabetes tipo II, hipertensión, cáncer de colon, cáncer de mama, osteoporosis, sarcopenia (Hanndschin C, 2008) y depresión. Las personas que desarrollan más actividad física presentan menores tasas de morbi-mortalidad para el conjunto de todas estas causas. El ejercicio puede revalidar los efectos de los fármacos que se prescriben para muchas de estas enfermedades por ejemplo la diabetes tipo II. Además, la actividad física es un factor determinante en el consumo de energía, por lo que es fundamental para conseguir el equilibrio energético y control de peso (OMS 2007; Resolución WHA57.17, 2004). Las personas de edad avanzada físicamente activas presentan una mejor forma física cardiorrespiratoria y muscular, una masa y composición corporal más sana y mejor salud ósea que las personas sedentarias (Warburton DE, 2010), observándose un menor riesgo promedio de mortalidad del 31% en los individuos más activos, y encontrándose claramente una relación dosis-respuesta entre la actividad física y la mortalidad para todas las causas analizadas.

La OMS recomienda a todos los adultos mayores de 18 años realizar un mínimo de 150 minutos/semanales de actividad física aeróbica moderada o bien un mínimo de 75 min/sem de actividad aeróbica vigorosa o combinación equivalente de actividad moderada y vigorosa en sesiones como mínimo de 10 min. Para obtener beneficios adicionales para la salud, los adultos deberían incrementar estos niveles al doble del tiempo para cada tipo de intensidad, sin embargo, no hay evidencia de que los beneficios aumenten a partir de los 300 min/sem. También recomienda realizar ejercicios de fortalecimiento muscular de grandes grupos musculares dos o más días a la semana (OMS, 2007). La distribución del tiempo dedicado a la actividad física debería realizarse a lo largo de la semana (ejemplo, 5 o más sesiones/sem de 30 min de ejercicio moderado), para integrar la actividad física en la vida cotidiana, paseando a pie o en bicicleta como desplazamiento.

La recomendación de actividad física para los adultos mayores es similar a las recomendación del ACSM/AHA para adultos (Pate RR, 1995; Haskell WL, 2007) pero tienen algunas diferencias; la intensidad de actividad aeróbica recomendada tiene en cuenta el estado físico aeróbico inicial de los adultos mayores y se les recomienda las actividades que mantengan o incrementen la flexibilidad y los ejercicios de equilibrio para mejorar la estabilidad de los adultos con riesgo de caídas. Además, los adultos mayores deben tener un plan de actividades para lograr la actividad

física recomendada en el que se integren las recomendaciones preventivas y terapéuticas. En resumen, la promoción de la actividad física en los adultos mayores debe enfatizar la actividad aeróbica de intensidad moderada, la actividad de fortalecimiento muscular, y la gestión de riesgos y debe tender a reducir el comportamiento sedentario en este grupo poblacional (Nelson ME, 2007).

En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, ha elaborado la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad, (Estrategia NAOS) con la intención de sensibilizar a la población sobre el problema de la obesidad y cohesionar todas las iniciativas que contribuyan a la adopción de estilos de vida favorables, especialmente entre la juventud. Sus objetivos son promover una nutrición saludable e impulsar la práctica regular de actividad física entre todos los ciudadanos. El Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón es consciente de la importancia de la promoción de hábitos y estilos de vida saludable en alimentación y actividad física, tal y como establece en la Ley de Salud de Aragón 6/2002 y El Plan Estratégico de Salud Pública de Aragón 2006. En este marco, la Dirección General de Salud Pública sitúa la Estrategia para la promoción y alimentación y actividad física saludable en Aragón (Estrategia PASEAR). Los programas de Promoción y Educación para la Salud Aragoneses, promulgan que el individuo mantenga un estilo de vida saludable, desarrollando distintos niveles de actividad física desde la infancia y continuando en todas las etapas de la vida, para ello se insta a las distintas administraciones públicas a que fomenten la actividad física dentro de su ámbito de actuación. Se desconoce si el ejercicio iniciado en la edad adulta puede revertir los efectos del comportamiento sedentario anterior sobre el corazón, pero el resultado de los estudios que sometieron a los adultos mayores a un año de ejercicio vigoroso de entrenamiento, observaron que no se mejoraban los signos cardíacos en los adultos mayores sedentarios, sin embargo, sí que inducía a la remodelación fisiológica del ventrículo izquierdo con efectos favorables sobre la función arterial y la capacidad de llevar a cabo ejercicio aeróbico (Fujimoto N, 2010).

En la cartera de servicios del Servicio Aragonés de Salud para Atención Primaria se recomienda el ejercicio dentro del Plan de Actuación en Prevención del Riesgo Cardiovascular y se recomienda que la actividad física debe ser fomentada en todos los grupos de edad, desde los niños hasta los ancianos por tener un efecto beneficioso sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular, siendo éste aconsejado por los profesionales de atención primaria tanto médicos como enfermeros en sus respectivas consultas. Consideramos interesante que esta recomendación pudiera también ampliarse al beneficio sobre la función cognitiva y la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

### 2.2.1.5.-Investigar sobre Demencia y EA una prioridad de salud global

Entre las líneas estratégicas del Proyecto “Horizonte 2020” está la dedicada a los retos de la sociedad, reflejando las prioridades políticas y los retos de la estrategia Europea 2020 con el fin de estimular la investigación e innovación que permitan alcanzar los objetivos políticos de la Unión, fomentar el impulso de la investigación en enfermedades crónicas que causan dependencia, investigación en mejora de la salud, cambio demográfico y bienestar.

La Alzheimer’s Disease International (ADI) es la Federación Mundial de Asociaciones de Alzheimer, cuyo principal objetivo es hacer de la demencia una prioridad de salud global, fortaleciendo y apoyando a sus asociaciones y alcanzando una concienciación global acerca de la enfermedad. Para mejorar las políticas públicas globales de la demencia, ha publicado una serie de informes sobre la prevalencia global de la demencia (World Alzheimer Report 2009), el costo económico de la demencia (World Alzheimer Report 2010) y los beneficios del diagnóstico e intervención precoz (World Alzheimer Report 2011). ADI colaboró con la OMS en el informe de la demencia: una prioridad de salud pública que se inició en Ginebra en abril de 2012 y proporciona una visión general de todos los aspectos de la enfermedad recomendando a cada país desarrollar un plan de demencia y Alzheimer internacional y proporcionar un marco para la acción que incluya las siguientes etapas:

- Promoción y sensibilización dirigida a fomentar las políticas que mejoren los servicios, la comprensión y la atención a la demencia, y cambien actitudes y prácticas.
- Desarrollo e implementación de planes y políticas sobre demencia desde todos los ámbitos de acción; médicos, sociales, jurídicos y económicos.
- Fortalecimiento de los sistemas sociales y de salud para ofrecer servicios de atención a las personas y a las familias y capacitación y educación de los profesionales de la salud para mejorar los sistemas de información sanitaria.
- Investigación, para avanzar en la ciencia básica y en la búsqueda de nuevos y más efectivos tratamientos y en nuevos sistemas preventivos de la enfermedad.

Sólo algunos países tienen actualmente planes de Alzheimer o demencia, como por ejemplo, Australia, Francia, UK, Noruega, Dinamarca. Otros como EEUU está trabajando en un plan y ha publicado el borrador, también hay iniciativas políticas en México e India, estos planes son prometedores y otros países pueden aprender de estas primeras experiencias (Wortmann M, 2012).



### **3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



### 3.- HIPÓTESIS

---

La fase preclínica de la Enfermedad de Alzheimer (EA) a pesar de ser la más importante por la posibilidad de intervenciones precoces, es la que ha recibido menos atención de los investigadores, pero el desarrollo de técnicas de imágenes complejas y el uso de nuevos marcadores parece ser el comienzo de un prometedor camino hacia el diagnóstico preclínico de la enfermedad.

Con este estudio se pretende:

- Determinar si el ejercicio aeróbico (de alta intensidad o con diferente componente cognitivo), realizado durante un largo periodo de la vida retrasa el deterioro cognitivo en la edad adulta, evaluado mediante test, cuestionarios y escalas.
  
- Determinar si el uso de biomarcadores de proteínas beta-amiloides en plasma (A $\beta$  40-42-17) puede contribuir a describir el estado neurológico del individuo. Si la monitorización de este tipo de biomarcadores pueden crear una línea de base para conocer la evolución en el envejecimiento normal y las posibles alteraciones u oscilaciones del estado de normalidad, constituyéndose como un marcador pre mórbido de riesgo de EA, más cómodo y menos cruento para el paciente que las determinaciones de biomarcadores en LCR.
  
- Determinar si el ejercicio aeróbico influye en las proteínas beta-amiloides A $\beta$  40-42-17 a nivel plasmático que reflejaría la alteración neurológica estructural.

### OBJETIVO

---

Con la puesta en marcha de este proyecto se pretende abrir una nueva línea de investigación basada en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer a través de la actividad física, analizando la presencia de biomarcadores específicos en sangre en individuos asintomáticos.

#### Objetivos específicos

- Evaluar la alteración de la memoria asociada a la edad y al envejecimiento en sujetos adultos y ancianos sin alteración cognitiva.

- Estudiar la influencia del tipo de actividad física practicado, bien aeróbica, de alta intensidad o sedentarismo en la mejora de las funciones cognitivas y en la mejora de los tipos de memoria.
- Determinar la correlación entre la APOE-e4 con la posible alteración de la función cognitiva.
- Determinar la correlación entre la APOE-e4 con la presencia de trastorno lipídico.
- Determinar la posible alteración estructural neurológica en sujetos adultos sanos, es decir sin deterioro cognitivo manifiesto, mediante los biomarcadores serológicos específicos de la EA (A $\beta$  40-42-17) y estudiar la posible influencia del nivel de actividad física practicado en la frecuencia de estos biomarcadores en plasma.
- Estudiar la influencia del tipo de actividad física practicado, bien aeróbica, de alta intensidad o sedentarismo en alteración estructural neurológica y función cognitiva, comparando los resultados obtenidos en cuestionarios, escalas y pruebas de evaluación de función cognitiva (TMT A y B, PASAT 1 y 2, MMSE, T@M) con los resultados obtenidos mediante biomarcadores específicos de la EA (A $\beta$  40-42-17).
- Determinar si el ejercicio realizado durante un largo periodo de la vida (15-20 años) conlleva un beneficio sobre la composición corporal y este influye sobre la función cognitiva, evaluado mediante Test, cuestionarios, escalas.
- Determinar si el ejercicio realizado durante un largo periodo de la vida (15-20 años) conlleva beneficios sobre los factores de riesgo cardiovascular y este influye en la presencia de biomarcadores A $\beta$  40-42-17 en plasma específicos de la EA.
- Determinar la relación entre el ejercicio de diferente intensidad (realizado durante un largo periodo de tiempo en mitad de la vida) y la Calidad de Vida percibida por los sujetos en edad adulta y ancianos mediante la puntuación obtenida en el Test SF36 y EQ5D.
- Determinar la relación entre el ejercicio de diferente intensidad (realizado durante un largo periodo de tiempo en mitad de la vida) y la Calidad de Sueño percibida por los sujetos mediante la puntuación obtenida en el Test PSQi.

## **4.- METODOLOGÍA**

---



#### **4. METODOLOGÍA**

---

Por Alteración de la Memoria Asociada a la Edad (AMAE) se entiende el cambio en la memoria que se produce en el curso del envejecimiento normal y se caracteriza por dos componentes principales: dificultad en la adquisición de nueva información, y disminución de la capacidad de evocación de la información (Cummins y Mega, 2003). Usa como Criterio Diagnóstico la edad del paciente mayor de 50 años, junto con otras alteraciones en las pruebas de memoria, quejas subjetivas de pérdida de memoria y ausencia de demencia (MMSE).

Si pensamos en el modelo hipotético para el continuo proceso clínico-patológico de la EA (Sperling RA, 2011), debemos trabajar con sujetos que se encuentren en la etapa preclínica que precede al Deterioro Cognitivo Leve, y en ella podemos encontrar:

1. individuos asintomáticos con biomarcadores positivos en situación de riesgo de progresión hacia DCL y EA,
2. individuos con biomarcadores positivos que han demostrado una disminución sutil de su propia línea de base en las pruebas de memoria que excede la esperada en el envejecimiento normal pero que no cumplen criterios de DCL.

La EA aumenta en función de la edad en aproximadamente 0,5% por año en personas con edad entre 65-70 años. Savva GM, en 2009 encuentra que el 30% de los sujetos cognitivamente normales mayores de 65 años cumplen criterios neuropatológicos (imágenes de amiloide en PET y valores de proteínas amiloides en líquido cefalorraquídeo) a pesar de estar aparentemente libres de síntomas cognitivos. Estos datos se correlacionan con la prevalencia de demencia por EA una década más tarde (Rowe CC, 2010) y podemos interpretar estas observaciones como que existe una secuencia ordenada en el tiempo entre el desarrollo de la patología de la EA y sus posteriores consecuencias clínicas (Ingelsson M, 2004. Perrin RJ, 2009).

Dos factores contribuyen a la dificultad en establecer de manera exacta las tasas de incidencia de la EA; 1) determinar la edad de comienzo y 2) determinar la población libre de la enfermedad.

Al rápido incremento en la incidencia de la EA en relación con la edad se le suma la relativamente larga duración de la enfermedad, lo que ayuda a explicar la alta prevalencia de la enfermedad en todo el mundo.

##### **4.1. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

---

Se diseñó un Estudio de Cohorte Transversal.

La muestra fue seleccionada entre los hombres residentes en la Comunidad Autónoma de Aragón mayores de 50 años. El reclutamiento se realiza de forma incidental, mediante la difusión del proyecto, información a deportistas en activo y ex deportistas, clubs deportivos y federaciones deportivas...

La selección de los sujetos vino determinada principalmente por la cantidad, intensidad y tipo de actividad física que realizan en el momento del estudio, debiendo corresponderse con la práctica de

alguna de estas disciplinas deportivas: Ciclismo, Atletismo, Tenis y Senderismo de grandes distancias.

Se seleccionó una muestra de Sedentarios que actuaría como grupo control. La palabra “sedentario” deriva de la palabra latina “sedentarius” que significa “uno que se sienta”. Para el propósito del estudio hemos definido sedentario como aquel individuo cuya actividad física es inferior a 30 min de actividad de intensidad moderada casi todos los días de la semana, siguiendo las recomendaciones del Panel de expertos de los Centros de Control de Enfermedades y del Colegio Americano de Medicina del Deporte que recomiendan lo siguiente “Todos los individuos deben realizar 30 minutos o más de actividad física de intensidad moderada en la mayoría o preferentemente todos los días de la semana...” (Haskell WL, 2007)

Una de las mayores dificultades con las que cuenta este estudio es la Selección de la muestra. Cada individuo debía practicar actividad física intensa o moderada de 10 a 20 años antes de participar en el estudio.

Tras ser informados sobre el protocolo de la investigación y los posibles riesgos y beneficios de participar en ella, 131 hombres dieron su consentimiento. La muestra final quedó distribuida de la siguiente manera:

- ❖ Deportistas aficionados que realizan actividad física de alto nivel y que compiten en deportes de resistencia como es el Ciclismo (n=25).
- ❖ Deportistas aficionados que realizan actividad física de alto nivel y que compiten en deportes de resistencia como es el Atletismo (n=28)
- ❖ Deportistas aficionados que realizan actividad física de alto nivel y participan en deportes que requieren un nivel de estrategia conocido como es el Tenis (n=22).
- ❖ Deportistas que realizan al menos 5 horas semanales de actividad física de moderada intensidad para conseguir beneficios para la salud. Deporte-salud (n=29).
- ❖ Sujetos sedentarios (n=27).

El método de selección deriva de la imposibilidad de conocer a priori la población total de cada grupo de actividad seleccionado. La “N” final del estudio se considera suficiente para conseguir los objetivos planteados después de haber hecho un estudio de campo y de haber analizado la dificultad que supone conseguir la participación de sujetos que cumplan los criterios de inclusión necesarios; relacionados con los años de práctica de actividad física de alto nivel de manera continua (de 10 a 20 años) y las limitaciones a nivel del análisis de muestras en el laboratorio de referencia que llevó a cabo la determinación de biomarcadores serológicos específicos de la EA. Algunos autores que analizan las proteínas A $\beta$  en plasma seleccionaron una muestra inferior a 50 individuos (Pérez-Grijalba V, 2013, González-Martínez A, 2011).

La muestra estuvo compuesta exclusivamente por hombres. Estudios de la OMS reflejan una menor incidencia de la Enfermedad de Alzheimer en hombres ancianos, no sabemos si derivada por los factores sociológicos externos que incluyen en la aparición de la enfermedad y que forman parte de este estudio, como podrían ser la actividad física practicada a lo largo de la vida, el nivel de

estudios o años de formación académica... Además, debemos señalar que tras la difusión y acercamiento a clubs y ex deportistas se consideró, que los hombres de edad avanzada eran los únicos que probablemente cumplirían el principal criterio de inclusión (llevar de 10 a 20 años practicando actividad física de alto nivel), el número de mujeres que se encontró fue muy pequeño, y parte de ellas no quisieron dar su consentimiento.

Como propuesta de futuro para dar continuidad a este estudio, nos planteamos la réplica del proyecto en una cohorte de mujeres con el propósito de valorar cómo la actividad física desarrollada en edades tempranas podría influir en la degeneración cognitiva, si existen diferencias con los datos obtenidos de la muestra de hombres y plantear posibles intervenciones focalizadas en función del género.

La muestra está compuesta por 131 hombres con edades comprendidas entre 50 y 77 años de edad. Se dividió en dos grupos o cohortes; el G1 ayudará a valorar la alteración de la memoria asociada a la edad, este punto de corte viene determinado por la NIMH o National Institute of Mental Health como uno de sus criterios diagnósticos. El G2 se basa en el aumento de la tasa de incidencia de la Enfermedad de Alzheimer a partir de los 65 años, por lo que podemos encontrar alteración neurológica en individuos asintomáticos (Savv GM 2009). Los grupos quedan formados de la siguiente forma:

- ❖ G1. 50-64 años (n=60).
- ❖ G2. 65 a 77 años (n= 71).

A lo largo de los años han surgido diferentes investigaciones desde el ámbito de la Salud Pública que han intentado fomentar la participación en actividad física en todas las edades con el fin de emitir una recomendación sobre el tipo y cantidad de actividad física necesaria para mejorar la salud y prevenir enfermedades cardiovasculares. Ralph S. Paffenbarger Jr en 1987 consideró que una vida sedentaria cobraba su peaje a través de la cardiopatía, el accidente cerebrovascular, aumento de presión arterial... y que un gasto calórico semanal superior a 2000Kcal era capaz de invertir este proceso (unido a un estilo de vida saludable y al abandono del consumo de tabaco), posteriormente estas recomendaciones fueron evolucionando y Russell R. Pate en 1995 y Haskell et al, (2007) recomiendan que para conseguir beneficios para la salud en general la población activa debe tener un gasto calórico de más de 1000Kcal/semana. Con todo esto queremos decir que históricamente son muy diferentes los gastos calóricos semanales tenidos en cuenta en los diferentes estudios en función de los beneficios que se pretenden conseguir para la salud de la población. Para una adecuada clasificación de los sujetos hemos cuantificado el gasto calórico semanal de cada individuo en función del tipo e intensidad de actividad física mediante el cuestionario validado “Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire” (MLTPAQ).

La participación es siempre voluntaria, no remunerada y requiere la lectura y aprobación de una hoja de información y consentimiento informado por parte del participante.

A continuación, se especifican los criterios de inclusión y los criterios de exclusión que usamos para la selección de la muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Firma del consentimiento informado.</li> <li>• Edad comprendida de 50 a 80 años.</li> <li>• Pertenecer a una de las categorías de clasificación en función de la realización de actividad física (ciclismo, atletismo, tenis, deporte-salud) o sedentario.</li> <li>• Llevar más de 10 años practicando las actividades físicas referidas.</li> <li>• Audición, visión y condiciones físicas adecuadas para la realizar las evaluaciones. En caso de necesitarse medidas protésicas correctoras como gafas o audífono, deberán usarse para responder a los diferentes test y cuestionarios.</li> <li>• Capacidad suficiente de leer y escribir.</li> <li>• Compromiso de completar todas las sesiones y test del estudio.</li> <li>• Ausencia de anomalías clínicamente significativas en la exploración física o historia clínica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de voluntad o incapacidad del sujeto para colaborar adecuadamente en el estudio.</li> <li>• Cualquier patología del sistema nervioso central, que pueda afectar a la cognición: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, tumor cerebral, epilepsia, esclerosis múltiple, historial de infarto cerebral...</li> </ul> </li> <li>• Episodio depresivo mayor.</li> <li>• Existencia de cualquier situación que pudiera hacer al sujeto según la opinión del investigador principal, inadecuados para el estudio.</li> </ul>

### ASPECTOS ÉTICOS

La obtención del consentimiento informado por parte de los participantes es uno de los aspectos éticos más importantes de la investigación y se realizará cumpliendo lo establecido por la legislación vigente, prestando especial cuidado a que cada persona entienda realmente lo que supone la investigación y pueda participar voluntaria y responsablemente en ella.

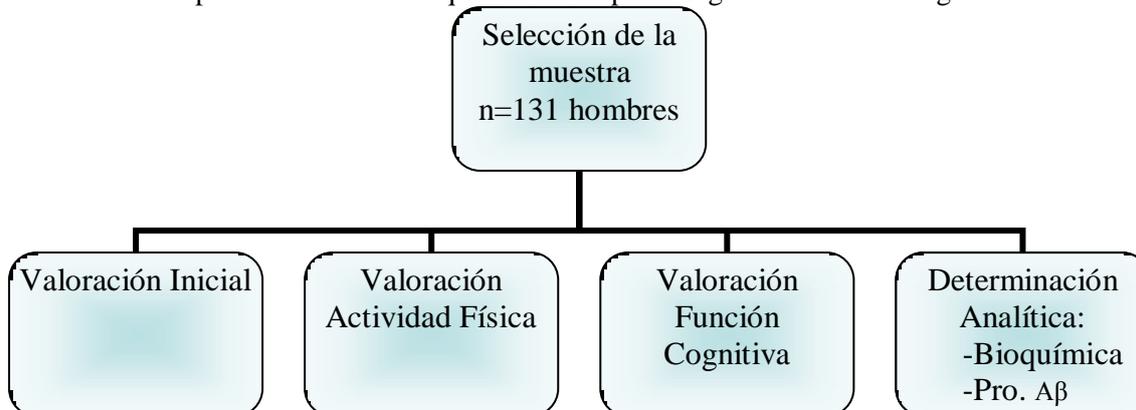
Para ello, todos los sujetos fueron informados verbalmente del propósito del estudio por el responsable del grupo de investigación a tal efecto, y por escrito a través de la “hoja de información” elaborada expresamente para este fin, en la que se especifica con claridad el objetivo principal del estudio y todos los procedimientos a los que se va someter a cada sujeto de la muestra, su naturaleza, riesgos y duración. Una vez que los individuos fueron conocedores de la investigación, se les solicitó que dieran su conformidad para entrar a formar parte del estudio a través de la “hoja de consentimiento informado”. Ambos documentos han sido supervisados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Este proyecto cumple la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica que tiene por objeto regular con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica y las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.

## 4.2. MÉTODO

### DISEÑO DEL ESTUDIO

A continuación presento de forma esquemática los pasos seguidos en la investigación:



Todas las valoraciones se llevaron a cabo en las instalaciones de la Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina, laboratorio de Fisiatría, usando los medios que allí se disponían.

Tras la selección de los hombres que iban a componer el total de la muestra a estudio, fijamos un cronograma de trabajo y comenzamos con las valoraciones individualizadas, para ello, citábamos a cada sujeto en la Facultad de Medicina y el investigador principal experto en la técnica de la entrevista conducía la misma para obtener la mayor información. Posteriormente daba los cuestionarios a los sujetos para su auto-administración y realizaba los test de valoración de memoria y pruebas cognitivas. La misma persona fue la encargada de llevar a cabo la extracción sanguínea. Se intentó realizar todo durante una sesión para disminuir las molestias. El tiempo mínimo por valoración rondaba los 90-120 minutos.

#### 4.2.1 VALORACIONES: Descripción de las valoraciones y Cuestionarios de Recogida de Datos

Se llevaron a cabo las siguientes pruebas y valoraciones:

##### 4.2.1.1.- Valoración Inicial

En la entrevista inicial se recogen los datos generales de cada individuo, para lo cual se ha confeccionado un cuestionario de valoración inicial que recoge la situación laboral actual, su formación académica y años de estudio, hábitos y estilo de vida, y aspectos relativos a su historial médico.

La formación académica o nivel de estudios se divide en estudios primarios que equivale a 1-6 años de estudios académicos, estudios secundarios que equivale entre 7-11 años y estudios universitarios, equivale a >12 años.

Se recogieron los siguientes parámetros:

- toma de tensión arterial (esfigmomanómetro Riester y fonendoscopio Littmann)
- peso mediante bioimpedancia y talla (tallímetro de pared).
- medición del perímetro abdominal.
- medición de la composición corporal a través de impedancia bioeléctrica.

#### 4.2.1.2.-Medición de ejercicio físico

##### **b.1.-Recuerdo Histórico de Actividad Física**

Usamos el cuestionario de recuerdo histórico de la actividad física llevada a cabo en los 10 años anteriores con el propósito de obtener datos relacionados con el número de actividades realizadas, la frecuencia de la práctica en actividades deportivas y con la finalidad de determinar la idoneidad de la selección.

La fiabilidad de este tipo de test ha sido demostrada en investigaciones previas, los cuestionarios de autoinformes han resultado tener alta reproducibilidad cuando diferentes tipos de actividad, periodos de tiempo y niveles de intensidad están siendo evaluados (Chasan-Taber L, 2002; Friedenreich CM, 1998).

Browles HR, en 2004 correlaciona esta forma de medida con la capacidad cardiorespiratoria medida a través de prueba de esfuerzo en una muestra de 5.063 individuos con edades de 18-80 años y se observaron correlaciones estables en el auto-recuerdo de actividad y la aptitud aeróbica para un año en particular, y a través de los 10 periodos de evaluación de 1 año, lo que sugiere que los participantes examinados eran capaces con relativa precisión de autoinformar sobre este periodo de tiempo.

##### **b.2.- Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ)**

El cuestionario “Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire” (MLTPAQ) recoge la actividad física realizada en el último año. La confección del MLTPAQ fue motivada por el interés de comprobar que la actividad física producía un efecto protector contra enfermedades coronarias.

Este cuestionario ha sido validado para la población española tanto para hombres y mujeres (Elosua R, 1994), consta de instrucciones detalladas e incluye un número limitado de actividades específicas destinadas a cubrir el amplio abanico de actividades que los participantes suelen referir. Cada actividad física (AF) tiene un gasto energético que se mide en METs. Si nosotros sabemos las AF realizadas y su correspondiente gasto energético podemos calcular el gasto promedio diario en esas actividades físicas (Scarmeas N, 2009) a través de la siguiente fórmula: número de minutos x número de veces x coeficiente (MET). El MET expresa la energía costo consumo durante actividades físicas específicas como múltiplos de tasa metabólica de reposo (obtenidos durante la sesión tranquila y por Convención a  $1 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{hr}^{-1}$  o 1 MET). Por tanto, las actividades físicas pueden ser clasificadas en términos de intensidad basadas en METs. Un MET puede equivaler a 1 Kcal/min, por ejemplo el ciclismo de carretera o de montaña se corresponde con 9METs, correr a ritmo de 8-11Km/h con 10METs y a ritmo de 12-16Km/h con 10METs, el tenis individual con 8METs y el tenis doble con 6METs y caminar deprisa con 4,5METs.

En el cuestionario MLTPAQ los participantes informan del tipo de actividad, frecuencia semanal, intensidad y duración media de los últimos 12 meses. Se obtiene una puntuación de práctica de ejercicio físico de cada participante derivada de la estimación de valores equivalentes metabólicos (ml/O<sub>2</sub>/minuto: METs) según la energía de intensidad y tiempo de ocio gastado (Kilocalorías por semana) usando el compendio de actividades físicas (Ainsworth BE, 2000). En el Cuestionario de Recuerdo, los participantes informan del número de meses/años, el número de sesiones de

entrenamiento/semana, el número promedio de kilómetros de entrenamiento y el promedio de tiempo/Km por cada año que se dedica a la actividad de los últimos 10 años.

Como referencia, un individuo que sigue las recomendaciones de ejercicio físico para adultos mayores de la American Heart Association (AHA) de realizar 30 minutos de ejercicio moderado 5 días/semana puntuaría con 7,5 MET-horas/semana (Bowles HR, 2004; Ainsworth BE, 1993 y 2000; Nelson ME, 2007).

Para expresar la diversidad de la actividad física, un índice de actividad se calculó como el número de actividades diferentes en las que cada sujeto participó (Podewils LJ, 2005)

Destacar, que ambos cuestionarios son administrados por el investigador principal conocedor de la metodología y experimentado en su uso. La técnica de la entrevista tiene como objetivo facilitar el recuerdo de los individuos en las actividades físicas realizadas y reducir el sesgo de memoria que pueda existir.

#### 4.2.1.3.- Valoración de la Calidad de vida relacionada con la Salud

Durante la entrevista se cumplimentaron dos cuestionarios que valoran la Calidad de Vida relacionada con la Salud, ambos fueron administrados por el investigador principal, experto en el uso de este tipo de cuestionarios.

##### ***c.1 EUROQOL 5 Dimensiones (EQ-5D).***

Destinado a describir la Calidad de vida relacionada con la salud. Su desarrollo se basa en los trabajos de un equipo multidisciplinar de 5 países (Inglaterra, Finlandia, Holanda, Suecia y Dinamarca), que comenzaron en 1988 y que culminaron con el desarrollo de la primera versión del EuroQol en 1990. En 1991 se realizó la versión actual de EQ-5D que consta de 5 dimensiones. En nuestro país, el grupo liderado por el Dr. Badía, llevó a cabo su validación (Badía X, 1995) y es el responsable del desarrollo de este instrumento en nuestro medio. Tiene un gran poder de discriminación del estado de salud y una fiabilidad que va de 0,5 a 0,75.

El objetivo de los autores era disponer de un instrumento sencillo para ser administrado por correo, pero en nuestro país se ha aplicado de forma auto-administrada en presencia de un entrevistador.

Consta de cuatro partes.

1. Descripción del estado de salud en cinco dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Se elige entre tres niveles (sin problemas, algunos/moderados problemas y muchos problemas) el que describe el estado de salud actual. Cada respuesta se codifica como 1, 2 o 3 respectivamente y con estos datos se establece el estado de salud del individuo mediante un número de 5 dígitos (uno para cada dimensión estudiada). Con este sistema se pueden codificar 234 estados teóricos de salud distintos.
2. Escala visual analógica (EVA) vertical de 20 cm de longitud, graduada de 0 a 100 y con los rótulos “peor estado de salud imaginable” y “mejor estado de salud imaginable” respectivamente. Se debe marcar una línea hasta el nivel que mejor indique la salud actual.

3. Diseñada para obtener valores individuales de puntuación para los estados de salud descritos. Se presentan una serie de estados de salud definidos y en una EVA se debe indicar cómo describiría cada uno de ellos. Se muestran 16 estados de salud y además los de “inconsciente” y “muerte”. Con estos datos se obtiene una valoración “social” de cada estado de salud y se construye una “tarifa” para cada uno de ellos. Estos datos pueden darse de forma ajustada o no (directamente de los valores obtenidos de la EVA).
4. Información personal sobre el encuestado (en nuestro estudio no se realizó al haberles pasado previamente un cuestionario personal).

Las tarifas pueden originarse por dos sistemas distintos: aplicación de EVA y por “Equivalencia temporal” (ET). En este último método se valora el estado de salud, no como algo estático, sino como un concepto que abarca periodos de tiempo y está ideado para hacer intercambios entre periodos de tiempo peores por otros mejores.

Los valores de tarifa varían entre 1 y -1, asignando a los estados de “salud perfecta” (1111) el valor de 1 y al de muerte el de 0. El valor inconsciente recibe una puntuación de 0,1304 por EVA y de -0.5085 por ET.

### ***c.2 Short Form-36 Health Survey (SF-36).***

El cuestionario SF-36 (Ware JE, 1992) es un instrumento de medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Fue desarrollado para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study: MOS) a partir de una extensa batería de cuestionarios que incluía 40 conceptos relacionados con la salud. Este cuestionario contiene 36 ítems que cubren 8 dimensiones del estado de salud y proporcionan un perfil del mismo.

Detecta tanto estados positivos como negativos de salud. Para cada dimensión, los ítems se transforman en una escala que tiene un recorrido desde 0, el peor estado de salud para esa dimensión, hasta 100, el mejor estado de salud (Ware JE., 1992). Las 8 dimensiones contempladas en el SF-36 son: Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional, Salud mental, Evolución declarada de la salud.

El cuestionario no ha sido diseñado para generar un índice global. Su contenido, que incluye tanto la salud física como mental, su robustez psicométrica y su relativa simplicidad son factores que pueden facilitar su utilización, además la existencia de un proyecto internacional de adaptación del cuestionario original en quince países (International Quality of Life Assessment-IQOLA- Project), ha convertido al SF-36 Health Survey en uno de los instrumentos genéricos de medida del estado de salud con mayor potencial de uso internacional en la evaluación de los resultados clínicos.

La versión española, que se encuentra dentro del proyecto IQOLA fue traducida (Alonso et al, 2004) mostrando valores elevados de validez.

### ***c.3.- Incide de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQi)***

El PSQi es un test diseñado para valorar la calidad del sueño.

Se han creado multitud de instrumentos psicométricos con la intención de facilitar el diagnóstico de trastornos del sueño. Sin embargo, muchos de estos instrumentos carecen de una validación adecuada y pocos miden la “calidad del sueño”. Probablemente se debe a que la calidad del sueño es un fenómeno complejo, difícil de definir y de medir con objetividad, en el que se integran aspectos cuantitativos como la duración del sueño, latencia del sueño, número de veces que se despierta y aspectos subjetivos como la profundidad, reparabilidad...

En 1989 Daniel J. Buysse et al. diseñaron el PSQi con la intención de disponer de un instrumento que analizase la calidad del sueño y que pudiera ser utilizado en ensayos clínicos. Ha demostrado una fiabilidad elevada en su versión original (Buysse et al, 1989) y en la española (Royuela y Macias, 1997)

Contiene 9 preguntas y 19 ítems, diseñado para ser autoadministrado como medida de la calidad del sueño y posibles trastornos durante un periodo de 1 mes, existe otra parte formada por 5 preguntas para que sean contestadas por el compañero de habitación o cama, que no ha sido utilizada en este estudio. En las preguntas de 1-4 se demanda información específica que el sujeto debe rellenar, las preguntas de 5-9 son preguntas en una escala de 0 a 3 (Carpenter et al, 1998).

Se obtienen 7 puntuaciones que nos informan de componentes de la calidad subjetiva del sueño como son:

1. Calidad subjetiva del sueño
2. Latencia de sueño o tiempo que el paciente cree que tarda en dormirse
3. Duración del sueño
4. Eficacia habitual del sueño. Valora el porcentaje de tiempo que el paciente cree estar dormido sobre el total del tiempo que permanece acostado
5. Perturbaciones del sueño
6. Uso de medicación hipnótica
7. Disfunción diurna. Valora tanto la facilidad con que el sujeto se duerme mientras realiza alguna actividad como el cansancio durante el día por no haber dormido adecuadamente.

Con la suma de las puntuaciones obtenidas en los parciales se obtiene una puntuación total que puede ir de 0 a 21 puntos. Las puntuaciones totales por encima de 5 tienen una significación clínica que indica una perturbación significativa o un problema de mal dormir.

El PSQi está significativamente más relacionado con problemas de sueño, que con otros problemas como síntomas de desánimo o depresión. Puntuaciones globales por encima de 5 en estudios recientes dieron lugar a una sensibilidad del 98,7% y una especificidad del 84,4% para las personas con trastornos del sueño frente a controles (Backhaus et al, 2002).

#### 4.2.1.4.- Valoración de la Memoria y Cribado Cognitivo

El uso de cuestionarios para valorar la memoria y como “método de screening cognitivo” está ampliamente implantado en la atención clínica.

Como parte de este estudio pretendemos valorar la atención selectiva, atención mantenida, atención dividida, resistencia a la interferencia, cálculo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, distintos tipos de memoria como la memoria semántica, memoria implícita y memoria episódica para comprobar la evolución de la alteración de la memoria ocasionada por la edad a causa del envejecimiento normal, y poder comparar el tiempo que requiere cada sujeto en realizar los test en función de sus características definitorias.

La valoración cognitiva consiste en un medio eficaz y fundamental para detectar si un individuo sufre deterioro cognitivo. Se llevará a cabo a través de la entrevista personal por el entrevistador principal experto en el uso de los test que han probado su eficacia en este campo (T@M y MMSE), ya que es primordial poder discernir entre los sujetos sanos y los que sufren una posible degeneración cognitiva.

Por medio de estos test se intentará buscar el efecto positivo que puede inducir el ejercicio en la función cognitiva, la cual se centra principalmente en la función motora, la velocidad de respuesta cognitiva, y la atención auditiva y visual (Angevaren M, 2008).

#### ***Evaluación Neuropsicológica Mínima***

El cribado cognitivo representa el primer paso que puede ayudar a identificar de manera temprana casos bajo sospecha de demencia. Su uso como estrategia de detección de casos de riesgo podría producir beneficios en varios niveles; 1) iniciar la intervención farmacológica y psicosocial más adecuada con la esperanza de retrasar la evolución de la demencia y la institucionalización, 2) facilitar la toma de decisiones en la familia sobre aspectos socio sanitarios relacionados con el enfermero, y 3) ayudar a reducir costes sanitarios asociados al uso de servicios a domicilio y especializados.

Un test de cribado debe ser bien aceptado por los pacientes y evaluar, de una manera sencilla, breve y psicométricamente eficaz, diferentes dominios cognitivos sin la influencia de variables socioculturales. Sin embargo, la elección de la prueba no es fácil, depende de la fiabilidad, validez, características inherentes al propio test, y características socio demográficas y culturales de la población, todo ello repercute sobre su validez discriminativa (Contador I, 2010).

#### **1.- Mini Mental State Examination (MMSE)**

Creado en 1975 por Folstein es uno de los test cognitivos-conductuales más utilizados para confirmar y cuantificar el estado mental de una persona pues permite identificar rápidamente a pacientes con déficits cognitivos importantes. Es una herramienta de función tipo “screening”, es decir, de evaluación rápida que permite sospechar déficit cognitivo pero que no permite detallar que dominio está alterado ni conocer su causa. Tal y como presenta Nitrini et al en una revisión en 2009, este test ha sido ampliamente usado a lo largo de los años como una herramienta de screening.

La validación a la población española fue llevada a cabo en 2001 (Blesa R, 2001) en mediante un estudio estadístico transversal en una población de 450 sujetos estratificada por edad y nivel educativo. El límite recomendado fue 24/25 (no se consideraba demencia por encima de 24 puntos). La adaptación y normalización a la población española del MMS proporciona una herramienta de detección altamente valiosa.

Es un cuestionario de 11 preguntas que abarca cinco funciones cognitivas superiores: orientación, retención, atención y cálculo, memoria y lenguaje. Cada ítem tiene una puntuación hasta alcanzar el total de 30 puntos: orientación 10 puntos, retención 3 puntos, atención y cálculo 5 puntos, memoria 3 puntos y lenguaje 9 puntos.

En la práctica diaria una puntuación menor de 24 puntos sugiere demencia; entre 23-20 una demencia leve, de 20-11 demencia moderada y menor de 10 demencia severa. Una puntuación entre 16 y 24 puntos ha sido considerado uno de los criterios de inclusión, entre otros, para estudios cuya muestra estaba formada por pacientes con probable EA (Pesini P, 2012).

El Mini-Mental State Examination (MMSE) de Folstein es, probablemente el test de cribado cognitivo más utilizado en Atención Primaria, no obstante presenta una serie de inconvenientes: tiempo de aplicación (10 minutos), sensibilidad escasa en los estadios leves de la demencia y dependencia de variables socio demográficas como la edad o el nivel educativo. Estas limitaciones plantean la necesidad de buscar instrumentos más breves y con mejores propiedades psicométricas para las fases leves y preclínicas de la demencia (Contador I, 2010).

Según algunos estudios (Contador I, 2010), el MMSE es un test con baja sensibilidad para las personas con alteración cognitiva leve, está fuertemente influido por las variables socio demográficas, por lo que algunos autores ajustan el punto de corte por edad y años de escolaridad, como Blesa et al, que obtuvo un punto de corte ajustado de 24/25 puntos (sensibilidad=0,87 y especificidad=0,89) para la demencia tipo Alzheimer (MMSE=16+-7).

Seguimos las recomendaciones de los autores en cuanto al tiempo de aplicación para conseguir la misma sensibilidad y especificidad de los estudios previos.

## **2.- Test de Alteración de Memoria (T@M)**

Es un test cognitivo de cribado, con un alto valor discriminatorio para el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y para la enfermedad de Alzheimer leve, entre la población general (Rami L, 2007). El símbolo "@", introducido por los autores en el acrónimo desde la primera publicación del método, intenta representar una vista coronal del hipocampo.

El T@M consta de cinco apartados en los que se valoran distintos tipos de memoria: memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre, memoria de evocación con pistas.

La máxima puntuación posible es 50 puntos que se distribuyen de la siguiente manera: memoria inmediata 10 puntos, memoria de orientación temporal 5 puntos, memoria remota semántica 15 puntos, memoria de evocación libre 10 puntos, memoria de evocación con pistas 10 puntos.

Se recomienda que la puntuación se refleje informando no solo el total obtenido, sino también los puntos de cada apartado. Por ejemplo: T@M = 39 (8, 4, 14, 6, 7) indica que el sujeto ha obtenido una puntuación global de 39 sobre 50, con una puntuación de 8 en el apartado de memoria inmediata, 4 en la memoria de orientación, 14 en el de memoria remota, 6 en el de evocación libre y 7 en el de evocación con pistas. El punto de corte óptimo para distinguir el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico de las quejas subjetivas de memoria es de 37 puntos. El punto de corte óptimo para la enfermedad de Alzheimer es de 31 puntos.

Según los autores, el tiempo medio de aplicación de la prueba T@M en sujetos controles fue de 4 minutos y 37 segundos, en Deterioro Cognitivo Leve de 5 minutos y 14 segundos y en pacientes con enfermedad de Alzheimer inicial fue de 6 minutos y 20 segundos. Se siguieron las recomendaciones dadas por los autores para que el tiempo de aplicación no variara de forma significativa con los tiempos medios descritos para preservar la sensibilidad y especificidad de la misma.

El test ha sido validado para la población española de Atención Primaria con una muestra de 400 sujetos y ha demostrado una buena capacidad para discriminar entre pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y Enfermedad de Alzheimer leve. Los puntos de corte establecidos fueron 37 para el DCL (sensibilidad=0,96 y especificidad =0,79) y 28 para diferenciar, por un lado, la EA temprana de los ancianos cognitivamente sanos (sensibilidad =0,92 y especificidad= 9,98) y la EA temprana del DCL (sensibilidad =0,87 y especificidad= 0,82).

Muestra una buena diferenciación entre pacientes con queja subjetiva de memoria frente al DCL (punto de corte=37; sensibilidad =0,96 y especificidad =0,7) y entre la queja subjetiva de memoria y la EA leve (punto de corte =33; sensibilidad =1 y especificidad =0,86). La capacidad del test para discriminar entre pacientes con DCL no amnésica o formas atípicas de la EA aún no se ha establecido (Rami L, 2010).

## ***Evaluación Neuropsicológica Extensa***

### **1.- Atención**

#### **Trail Making Test (TMT) part A.**

Esta es una prueba de velocidad de búsqueda visual, de atención, de flexibilidad mental y función motora. Se realiza con el propósito de evaluar la velocidad de procesamiento visual de la información y cada parte tiene una función, el TMT parte A evalúa la velocidad psicomotora y TMT parte B la función ejecutiva.

Mide la capacidad de llevar a cabo un programa conductual predeterminado. Es uno de los test neuropsicológicos más utilizados. Procede de la batería de test individuales de las Fuerzas Armadas pero posteriormente fue incluido en la Batería Neuropsicológica de Halstead-Reitan (Wolfson D,

1995) mostrando una alta tasa de fiabilidad en las dos partes de que consta el test; 0,94 para la parte A y 0,90 para la parte B.

Existen dos formas: Forma A y Forma B. Ambas pruebas implican la unión de 25 círculos que el sujeto tiene que conectar. En la forma A los círculos contienen números y la Forma B es más compleja porque requiere la conexión de números y letras de forma alternante. Cada una de las partes se puntúa de manera separada midiendo el tiempo requerido para completarla.

El tiempo de ejecución es variable, ya que en primer lugar se explica el procedimiento de realización de la Forma A y una vez finalizada se procede a realizar la Forma B. El tiempo total para completar ambas formas puede oscilar de 5 a 10 minutos.

Como parte del Estudio Multicéntrico “NEURONORMA” se ofrecen unas normas ajustadas por edad y educación para diversos test entre los que se incluye el TMT. Proporcionan tablas para convertir puntuaciones brutas en escalas ajustadas por edad para la evaluación de la población anciana española (Peña-Casanova et al, 2009).

## **2.- Cálculo y Memoria**

### **Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)**

Es una de las pruebas más utilizadas por los neuropsicólogos para evaluar el proceso de atención.

Creada por Gronwall y Sampson en 1974 es una medida de atención mantenida, atención dividida (número de cosas que se pueden manejar a la par) y velocidad de procesamiento. En 2006 se publicaron los resultados sobre los efectos de la lesión cerebral traumática en la velocidad de procesamiento de la información (Tombaugh TN, 2006).

Los estudios con técnicas de imagen cerebral muestran que durante la ejecución del PASAT se activan las áreas cinguladas anterior y posterior, relacionadas con la atención ejecutiva. Además en un estudio piloto con monitorización del electroencefalograma fueron capaces de diferenciar a los sujetos con EA de los controles durante la realización del PASAT utilizado tanto como tarea cognitiva como auditiva y proporcionó importantes características distintivas entre ambos grupos (Ghorbanian P, 2013).

Versiones tanto visual como auditiva se utilizaron en los principios de las investigaciones experimentales de Sampson. La selección de la modalidad auditiva se basa principalmente en la comodidad y practicidad. Más recientemente, sin embargo el PASAT ha sido re-adaptado para que los dígitos puedan ser presentados visualmente en una pantalla de ordenador (PVSAT). La gran mayoría de los trabajos han utilizado la forma que trabaja con cifras fonéticamente en vez de visuales, ya que hay evidencia de que los efectos de respuesta visual pueden enmascarar los resultados obtenidos con la forma sonora disminuyendo su sensibilidad a alteraciones neurológicas.

Para este estudio utilicé la versión PASAT, consiste en una grabación estandarizada con una cadencia entre números de 4 segundos en la parte A y 2 segundos en la B, lo que hacía aumentar notablemente la dificultad en esa segunda parte.

#### 4.2.2 Analítica Sanguínea

---

La extracción sanguínea se llevó a cabo mediante un sistema estándar de punción venosa, usando diferentes tubos de vacío en función del parámetro a medir y siempre siguiendo las indicaciones establecidas por el Laboratorio de referencia (Hospital Clínico Lozano Blesa y Araclón Biotech).

Los individuos permanecieron en ayunas 6 horas antes de realizar la punción venosa.

Se procedió a la extracción de sangre periférica usando dos tubos de bioquímica de gel separador suero de 10 ml, y un tubo de EDTA de 6 ml al que se le añadió un inhibidor de proteasa cóctel (Complete Mini, Roche Madrid, España). Una vez extraída la sangre en los tubos, éstos se clasificaron mediante un sistema de rotulación de la siguiente manera: con un número arábico consecutivo comenzando por el 1 hasta el 131 y con las iniciales del paciente como medida extra de seguridad.

Las muestras recogidas mediante tubo EDTA se enfriaron inmediatamente en nevera a 4°C y se llevaron al laboratorio para su procesamiento dentro de las 24 horas después de la recolección. Las muestras de sangre recogidas en tubo de Bioquímica Gel se centrifugaron para conseguir separar el plasma del sedimento celular, una vez que se obtuvo el plasma se dividió en partes alícuotas que fueron almacenados en tubos de polipropileno a -80°C. Para su análisis, se trasladaron en condiciones adecuadas de refrigeración al laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza donde se realizarían todas las determinaciones a la vez. El material no fue descongelado y vuelto a congelar.

Los parámetros a analizar son los siguientes:

1. **Bioquímica:** (Se analizará en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza)
  - **Glucosa.** La glucosa constituye el carbohidrato más frecuente en sangre periférica. Su oxidación representa la principal fuente de energía para las células del organismo, proviene de la alimentación y se convierte en glucógeno para su almacenamiento en el hígado o en ácidos grasos para ser almacenada en el tejido adiposo. La insulina es la hormona clave en la regulación de la absorción de glucosa en la sangre en la mayoría de las células, incluyendo adipocitos y células músculo esqueléticas. La mejora en el metabolismo de la glucosa por el ejercicio puede producirse principalmente a través de tres mecanismos: estimulación del transporte de glucosa al músculo, aumento en la acción de la insulina en las células que participan en el ejercicio, y acción positiva de la vía estimulada por la insulina. La mayor capacidad del músculo para oxidar grasa en respuesta al ejercicio aeróbico es un importante mecanismo de por qué el ejercicio de entrenamiento mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo (Teixeira-Lemos E, 2011).
  - **Colesterol total.** La determinación del colesterol fue descrita por vez primera por Liebermann en 1885 y luego por Burchard en 1889.
  - **Lipoproteínas.** Son los vehículos de transporte de los lípidos a los lugares de su metabolismo en los distintos tejidos. Existen 4 tipos: las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las de baja densidad (LDL) las de muy baja densidad (VLD) y los quilomicrones

(CM). Están formadas por proteínas (apolipoproteínas o apoproteínas) y un lípido. Las apolipoproteínas incluyen tres apo A, dos apo B, tres apo C, una apo D y varias formas polimórficas de apoE. Los principales constituyentes lipídicos son los triglicéridos, fosfolípidos, colesterol no esterificado y ésteres de colesterol. Los HDL pueden absorber los cristales de colesterol que empiezan a formarse en las paredes arteriales y los transfieren de nuevo hacia las LDL circulantes, las cuales a su vez los conducen hacia el hígado. Cuando una persona tiene una relación HDL/LDL elevada, la probabilidad de desarrollar arteriosclerosis se reduce considerablemente.

- **HDL-Colesterol.** Las lipoproteínas de alta densidad son responsables del transporte inverso del colesterol de las células periféricas al hígado, en el cual es transformado a ácidos biliares que son excretados al intestino a través de las vías biliares.
- **LDL- Colesterol.** Las lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins) se derivan de las lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL ricas en triglicéridos por la acción de varias enzimas lipolíticas y se sintetizan en el hígado. La eliminación se efectúa mayormente por las células del parénquima hepático a través de los receptores específicos de las LDL.
- **Triglicéridos.** Denominados también triacilgliceroles, son lípidos que están formados por tres moléculas de ácidos grasos y una molécula de alcohol: el glicerol. Estos lípidos en parte se obtienen de la dieta, sin embargo en muchos tejidos, especialmente en hígado y en tejido adiposo se produce la síntesis de triglicéridos a partir de carbohidratos.
- **Albúmina.** Representa el 55-60% de la masa total de las proteínas séricas. Producida por el hígado y debido a la elevada concentración de albúmina sérica, ésta proporciona la presión oncótica que contribuye al mantenimiento de la normal distribución de líquidos en los espacios vascular, intersticial e intracelular. También fija muchos componentes séricos, incluidos ácidos grasos, bilirrubina, calcio, hormonas esteroides, ácidos biliares y muchos xenobioticos liposolubles (drogas y tóxicos ambientales).
- **Acido Úrico.** Es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre. Los nucleótidos púricos son degradados primero a xantina e hipoxantina como productos intermedios, oxidándose finalmente a ácido úrico por la acción de la enzima xantinaoxidasa. La formación del ácido úrico tiene lugar mayoritariamente en el hígado, que al igual que la mucosa intestinal presenta una gran actividad xantinaoxidasa. Las purinas presentan diversas procedencias: el aporte externo de la alimentación de proteínas de origen animal (carne y vísceras principalmente), y la degradación de los ácidos y la síntesis de nuevo constituyen el aporte endógeno de purinas. En relación con la degradación de los adenocucleótidos, el nivel sanguíneo de ácido úrico aumenta en los ejercicios prolongados, así como su excreción urinaria y se ha encontrado ácido úrico en el sudor recogido durante el ejercicio (Atko Viru 2003 book).

- **Fosfatasa Alcalina.** Las fosfatasas son un conjunto de enzimas capaces de hidrolizar los ésteres fosfato de la fosforilcolina y diversos fosfolípidos. Si son activas a un pH superior a 7 se denominan fosfatasas alcalinas. Las fosfatasas alcalinas están codificadas por al menos tres genes diferentes y en el suero humano se identifican la inespecífica de tejido (hígado, hueso, riñón), la intestinal y la placentaria. La FAL inespecífica de tejido es la principal componente de las fosfatasas séricas y se observan niveles altos en niños, debido al acelerado crecimiento de los huesos.
  
- **Proteínas Totales.** Solamente en el plasma sanguíneo encontramos más de 100 proteínas diferentes: administran los nutrientes, hormonas y oxígeno para las células y proporcionan fluidos a la sangre y los tejidos. En el suero sanguíneo encontramos las proteínas principalmente en forma de hormonas, enzimas y anticuerpos (inmunoglobulinas). Existe la hipótesis de que los ejercicios de entrenamiento provocan una acumulación de metabolitos que inducirían específicamente la síntesis adaptativa de proteínas estructurales y enzimáticas relacionadas con las estructuras celulares y vías metabólicas más activa. Como resultado del ejercicio la cantidad total de aminoácidos en el plasma puede aumentar, no obstante durante el ejercicio prolongado es muy típico observar un descenso del contenido total de aminoácidos en el plasma.
  
- **Ferritina.** La ferritina se almacena en las células reticuloendoteliales y la concentración sérica es directamente proporcional al hierro almacenado. Diversos estudios han encontrado modificaciones en el nivel de ferritina; 1) no encontrándose cambios, 2) descendiendo en los primeros 6 meses y luego normalizándose en corredores o 3) aumentando y después nivelándose en mujeres corredoras, si bien, la anemia deportiva no es una enfermedad habitual en los corredores (Atko viru 2003).
  
- **Creatinina.** Es un constituyente específico del tejido muscular y entre el 95-98% de su depósito total puede encontrarse en los músculos esqueléticos. Se obtiene en el tubo digestivo a partir de los alimentos o se sintetiza en el hígado a partir de los aminoácidos arginina, glicerina y metionina. Luego es transportado por el torrente sanguíneo hasta el tejido muscular donde su principal función está relacionada con el metabolismo de la PCR. De la creatina total del organismo, el 1,5 a 2% se deshidrata y da lugar a creatina que se elimina del plasma sanguíneo por la filtración en los riñones por lo que se emplea para la evaluación del proceso de filtración renal. En su excreción influye la dieta, el ejercicio, el estado emocional, el ciclo menstrual y ciertos estados patológicos.
  
- **Urea.** El principal producto final del metabolismo de las proteínas (degradación de los aminoácidos) es la urea, y el hígado es el órgano donde se forma en mayor cantidad, aunque también se ha descubierto formación de urea en los músculos y los riñones. Se ha demostrado que los ejercicios prolongados provocan un incremento de la concentración de urea en la sangre, el hígado, los músculos esqueléticos, la orina y el sudor, situación que se considera un reflejo de un aumento de la producción de urea. El catabolismo proteico inducido por el ejercicio y en consecuencia, la acumulación de urea y su excreción,

dependen de la disponibilidad de hidratos de carbono. De la misma manera, el índice del catabolismo proteico durante el ejercicio depende del nivel inicial de glucógeno muscular (Atko Viru 2003). Existe una tendencia a utilizar la urea en sangre para la evaluación de la carga de una sesión de entrenamiento y los procesos de recuperación. Se cree que un incremento pronunciado en la concentración de urea indica la intensidad de la sesión de entrenamiento, mientras que la normalización del nivel en sangre se considera un índice de tiempo para realizar posteriores sesiones de entrenamiento intenso.

La práctica de ejercicio aeróbico ha sido considerado una de los mejores estrategias no farmacológicas en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Lira FS, 2010), pero el efecto del ejercicio en el perfil de lípidos es dependiente de la intensidad, duración y frecuencia del ejercicio asociada a la duración del periodo de entrenamiento.

Estudios “in vitro” demuestran entre otros beneficios, que el ejercicio estimula la actividad lipolítica, promueve el uso de ácidos grasos libres como fuente de energía y aumenta la concentración de HDL, además de mediar cambios favorables en la cantidad y la composición de las partículas de LDL y en la calidad de HDL. El mecanismo mediador principal de estos cambios parece ser la influencia positiva del ejercicio regular sobre la actividad de enzimas periféricas, tales como la lipasa lipoproteína (LPL), lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) y lipasa hepática (HL) (Berg A, 1994).

## **2. Determinación Genotipo APOE.**

El objetivo con esta determinación fue determinar el genotipo de los deportistas y sujetos control.

El análisis se lleva a cabo en un equipo de Real time (Step one plus) utilizando 2 sondas Taqman que se corresponden con los SNP: rs7412 y rs429358. Las muestras se analizan por duplicado para cada una de las sondas. Para la interpretación de los resultados es necesario combinar 2 softwares: StepOne Software v2.2.2 y TaqMan Genotyper, siendo posible en este último el análisis de todas las muestras del proyecto.

En el caso de problemas en el análisis se realiza por un método alternativo que consiste en una PCR seguido de una digestión y un análisis de restricción en gel de agarosa.

Parámetros de control y fiabilidad del ensayo: En todos los ensayos se han utilizado 3 controles positivos, que consisten en una muestra del genotipo E2/E2, una muestra del genotipo E2/E4 y una muestra del genotipo E4/E4, además de un control negativo.

## **3. Biomarcadores Abeta 40, Abeta 42 y Abeta 17.**

Se cuantificaron los niveles de los péptidos A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en muestras de plasma y plasma diluido. Para ello, se han empleado los kits ABtest40, ABtest42 y ABtest17 desarrollados por Araclon Biotech, que ha sido ciego en todo momento para cualquier característica clínica de los participantes. Recientemente se ha desarrollado un ELISA para cuantificar los niveles directamente en plasma (DA17) recuperados de la matriz de plasma de Proteómica (RP17) y asociado con el

sedimento celular (CP17) que quedaron después de la recolección de plasma (Pérez-Grijalba V, 2015).

Se han obtenido las siguientes determinaciones:

- A $\beta$  Libre en Plasma: La determinación del péptido que se encuentra libre en plasma se ha llevado a cabo directamente en la muestra sin tratar.
- A $\beta$  Total en Plasma: El pretratamiento de la muestra de plasma mediante dilución en un buffer expresamente formulado para ello ha permitido la cuantificación de los niveles de AB total en plasma. Incluye además del péptido libre el que se encuentra unido a componentes plasmáticos.
- El marcador “A $\beta$  unido en plasma” se refiere a la concentración de péptido que se encuentra unido a componentes plasmáticos, calculada como la diferencia entre la determinación de péptido total en plasma y el libre en plasma.
- Se han calculado también los ratios entre la fracción libre y la total en plasma para cada péptido es decir para, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17
- Por último se han calculado los ratios A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, A $\beta$ 17/A $\beta$ 40 y A $\beta$ 17/A $\beta$ 42.

Todas las muestras se analizaron en el laboratorio en un mismo momento mediante una única tanda siguiendo el siguiente diseño:

Diseño Experimental:

- El análisis se ha llevado a cabo en seis ensayos independientes, dos para cada uno de los tres péptidos analizados. En cada ensayo se han analizado los niveles de A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 o A $\beta$ 17 en plasma y plasma diluido de 70 muestras.
- Las muestras se han analizado por duplicado y todas ellas en función del momento del envío han sido distribuidas al azar entre las placas para evitar posibles sesgos.
- En cada una de las placas se han analizado tres muestras de plasma control para poder evaluar la variabilidad intra e inter-ensayo. Dichas muestras están estratégicamente situadas en las posiciones más sensibles a factores externos de la placa, para reflejar la posible variabilidad encontrada de la forma más exigente.
- Para evitar interferencias por la posible presencia de anticuerpos heterofílicos en las muestras, éstas han sido sometidas a un pre-tratamiento de bloqueo específico para este tipo de anticuerpos.
- El rango dinámico de la recta varía entre kits:
  - Abtest40: entre 200 y 3,13 pg/ml
  - Abtest42: entre 100 y 1,56 pg/ml
  - Abtest17: entre 20000 y 312,50 fg/ml
- Todas las muestras que no se encuentran dentro de estos límites son definidas como “>ULOQ: >Upper Limit Of Quantification” si se encuentran por encima del rango de cuantificación de la recta o como “no detectable” (ND) si se encuentran por debajo del punto más bajo de la recta.

### Parámetros de control y fiabilidad del ensayo:

A continuación se resumen los parámetros control promedio del estudio e incluye un análisis de reproducibilidad y exactitud para garantizar la fiabilidad de los resultados:

Tabla 1: Resumen de los parámetros control

	ABtest40	ABtest42	ABtest17
Variabilidad intra-replicado (CV%)	4,86	5,14	4,79
Variabilidad intra-ensayo (CV%)	7,85	7,97	7,75
Variabilidad inter-ensayo (CV%)	4,43	3,66	3,23
Exactitud en la cuantificación (% error calibrado)	4,53	9,84	2,63

La variabilidad intra-replicado se refiere a la reproducibilidad de los duplicados de las muestras de plasma. La variabilidad intra-ensayo corresponde a la reproducibilidad de la cuantificación de las muestras control ensayadas en diferentes placas de un mismo ensayo. La variabilidad en la concentración de estas tres mismas muestras control entre diferentes ensayos se define como variabilidad inter-ensayo. El porcentaje medio de error de calibrado refleja la exactitud de la cuantificación utilizando la curva de calibración. Todos estos datos se encuentran dentro de los criterios de aceptación para Abtest.

Las proteínas precursoras beta-amiloides (betaAPPs) son una familia de proteínas transmembrana glicosilada que incluyen en su secuencia el péptido beta-amiloide, el cual constituye el mayor componente de los característicos depósitos amiloides o placas seniles que se encuentran en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se han descrito varias isoformas de betaAPP con diferente numeración en función del número de aminoácidos que codifican (Sarasa M, 2000). El  $\beta$ -amiloide es un péptido de 40-42 aminoácidos de longitud respectivamente, que se origina a partir del corte de APP, que es una proteína transmembrana. Actualmente, la importancia que se otorga a estos biomarcadores para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer está en aumento. La concentración de  $A\beta$  en plasma podría ser un marcador premórbido del riesgo de EA y puede utilizarse para el seguimiento terapéutico, para diagnosticar los depósitos de  $A\beta$  en el cerebro y como marcador para identificar nuevos determinantes genéticos de la enfermedad de Alzheimer (Fjell AM, 2010).

Dentro de la importancia de tener en cuenta la naturaleza bioquímica de los péptidos  $A\beta$  (Pesini P, 2012) en particular su extrema hidrofobicidad, se suelen encontrar libres en el plasma, unidos a las proteínas del plasma y a las células de la sangre y por lo tanto, en cualquier examen en sangre de  $A\beta$  debería considerarse la cantidad de péptidos en cada uno de estos tres fracciones. Lo describieron como la piscina  $\beta$ -amiloide en la sangre ( $\beta$ APB), un concepto que según ellos evolucionaría porque aparte de  $A\beta$ 1-40 y  $A\beta$ 1-42 otras especies de  $A\beta$  están presentes en la sangre y nuevos resultados experimentales que se están llevando a cabo sugieren que podrían desempeñar un papel crucial en la EA y ser de valor en el diagnóstico (Pesini P, 2012).

#### 4.2.3 Análisis Estadístico: Consideraciones generales

En primer lugar, se llevará a cabo un análisis descriptivo básico de la muestra y de las variables a estudio en el total de la población, en cada cohorte de edad y en función del nivel de AF de los sujetos.

De forma general, las características descriptivas se presentarán en forma de porcentajes para variables de tipo cualitativo (nominales), con el fin de facilitar la interpretación y, como media  $\pm$  desviación estándar (DE) para variables continuas, excepto en casos de variables que carecen de distribución normal, en los que se expresará la mediana y los intervalos intercuartiles (percentiles 25 y 75).

Comprobamos si las variables cumplen criterios de normalidad, si no cumplieran, recurrimos al test de Kilmogorov-Smirnov o el de Saphiro-Wilks. También comprobamos la homogeneidad de varianzas a través de la prueba de Levene.

Para obtener las diferencias entre variables cuantitativas paramétricas se empleó el análisis de la “t de Student” para obtener la significación en la diferencia de medias, comparando los resultados obtenidos en la valoración por cada grupo o cohorte. Entre variables cuantitativas continuas se analizaron las diferencias mediante análisis de varianza, ANOVA o “test de muestras independientes” que consiste en comparar las medias de tres o más grupos. Es una generalización de la prueba “t-Student”. La normalidad de los datos se examinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (aplicando la significación de Lilliefors), y la prueba de ShapiroWilks. Hay que destacar que, el hecho de rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias, lo que se afirma es que las tres medias no son iguales. Es decir, puede ser una de ellas diferente a las demás o todas ellas son diferentes.

En el caso de las variables cuantitativas no paramétricas, y con el fin de comparar si existen diferencias entre medias de dos muestras independientes, se empleará la prueba “U de Mann-Whitney” para 2 muestras, es la versión no paramétrica de la prueba “t de Student”. La versión no paramétrica del contraste ANOVA es la “Kruskal-Wallis” para K muestras independientes (para 3 o más grupos).

El tratamiento de datos cualitativos (variables nominales), se realizará mediante el test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ); es un prueba estadística no paramétrica de verificación de hipótesis que compara dos o más conjuntos de frecuencias observadas con el objeto de describir si las diferencias entre los grupos son significativas (prueba de homogeneidad). Contrasta la independencia entre dos características.

El análisis de regresión logística binaria se usa para analizar la asociación entre dos variables cuantitativas, con el objetivo de modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso la presencia o no de diversos factores. La correlación simple es una extensión de la regresión simple, mide la calidad del ajuste de una línea y dice cuanto se relacionan las dos variables, r es el coeficiente de correlación y  $r^2$  es el coeficiente de determinación.

Si es de interés determinar la relación entre variables cuantitativas de tipo continuo, se aplicará el coeficiente de correlación de Pearson (en distribuciones normales) que puede variar de -1 a +1 (-1 indica correlación negativa perfecta, -0,9 una correlación negativa muy fuerte, -0,75 correlación negativa considerable, -0,5 correlación negativa media, -0,1 correlación negativa débil y 0,0 que no existe correlación entre las variables). El coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman (rho) es una medida de correlación para dos variables en la que por lo menos una de ellas es ordinal pero no hace falta que sean normales.

La regresión lineal múltiple modeliza la relación entre una variable dependiente, las variables independientes y un término aleatorio. El análisis de covarianza (ANCOVA) es una técnica que utilizando un modelo de regresión lineal múltiple, busca comparar los resultados obtenidos en diferentes grupos de una variable cuantitativa, pero “corrigiendo” las posibles diferencias existentes entre los grupos en otras variables que pudieran afectar también al resultado (covariantes). Es una fusión del ANOVA y la regresión lineal múltiple. Permite eliminar la heterogeneidad causada en la variable dependiente por la influencia de una o más variables cuantitativas.

La comparación de proporciones son una forma habitual de expresar frecuencias cuando la variable objeto de estudio tiene dos posibles respuestas, como presentar o no un evento de interés (muerte, mejoría,...). Existe una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas. Entre ellas destaca la prueba, la prueba exacta de Fisher o la prueba de McNemar. Para cuantificar esta relación y estudiar su relevancia clínica se utilizará las medidas de asociación o de efecto: Riesgo Relativo (RR) y Odds Ratio (OR).

Todos los análisis se realizarán usando la versión IBM SPSS Statistics 19. Como norma general el nivel de significancia se fija al 5%, es decir una  $p < 0.05$  se considera estadísticamente significativa.



## **5.- RESULTADOS**

---



## 5. RESULTADOS

### 5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Los resultados en este capítulo derivan de los datos obtenidos en la valoración inicial y en la descripción de los parámetros bioquímicos y genéticos que posteriormente se analizarán más en profundidad en un intento de estudiar la posible diferencia entre grupos de edad y nivel de actividad física, así como la asociación entre variables.

#### 5.1.1 EDAD

La muestra está compuesta por un total de 131 hombres, con una media de edad de 64,75 años ( $\pm 6,98$ ). La edad mínima es 51 años y la máxima 79 años.

**TABLA 1: Descripción de la edad de la muestra**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Des. típ.
Edad	131	51	79	64,75	6,598
N válido (según lista)	131				

Para conseguir una mejor descripción de las oscilaciones de la memoria y funciones cognitivas asociadas al envejecimiento normal, se agrupan los sujetos en una nueva variable categórica (c=2):  $\leq 64$  años y  $\geq 65$  años. Comprobamos que la distribución de la muestra es homogénea en ambos grupos tal y como muestra la Tabla 2.

**TABLA 2: Distribución de la Edad en dos grupos  $\leq 64$  años y  $\geq 65$  años**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
$\leq 64$ años	60	45,8%	45,8	45,8
$\geq 65$ años	71	54,2%	54,2	100,0
Total	131	100,0%	100,0	

#### 5.1.2. DESCRIPCIÓN DEL NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA (AF)

Medimos la práctica de actividad física a través de dos cuestionarios: el cuestionario de recuerdo histórico de la actividad física llevada a cabo en los 10 años últimos años (se usa para estimar la participación en actividades deportivas) y del cuestionario MLTPAQ (Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire) en el que se informa del tipo de actividad, frecuencia semanal, intensidad y duración media de los últimos 12 meses.

La Tabla 3 expresa la distribución de la muestra en función del tipo de Deporte o Actividad Física que realizaban y por el que fueron seleccionados cada uno de los participantes.

**TABLA 3: Tipo de Actividad Física por el que se seleccionó a los sujetos de la muestra**

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
sedentario	27	20,6%
ciclismo	25	19,1%
atletas	28	21,4%
tenis	22	16,8%
deporte-salud	29	22,1%

La Tabla 4 muestra los valores medios de años de práctica de AF, días a la semana de práctica de AF, horas de dedicación a la sesión de entrenamiento y horas de entrenamiento a la semana en función del deporte practicado.

**TABLA 4: Descripción de los años de práctica de AF, días/semana de práctica, horas/sesión de entrenamiento y horas/semana de práctica de AF**

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mín.	Máx.	p valor
<b>Años de Práctica AF</b>	ciclismo	25	29,56	15,57	3,11	23,13	35,99	10	55	<b>,000</b>
	atletas	28	25,32	9,85	1,86	21,50	29,14	10	44	
	tenis	22	24,50	11,59	2,47	19,36	29,64	10	50	
	deporte-salud	29	18,03	9,88	1,83	14,28	21,79	10	40	
	sedentario	27	,78	1,01	,195	,38	1,18	0	3	
<b>Días/Sem práctica de AF</b>	ciclismo	25	4,12	,971	,19	3,72	4,52	2	6	<b>,000</b>
	atletas	28	5,00	1,30	,24	4,49	5,51	2	7	
	tenis	22	3,68	1,17	,25	3,16	4,20	2	6	
	deporte-salud	29	4,21	1,71	,31	3,55	4,86	2	7	
	sedentario	27	,67	,679	,13	,40	,94	0	2	
<b>Horas/Sesión Entrenamiento</b>	ciclismo	25	2,72	,73	,14	2,41	3,02	1,5	4,0	<b>,000</b>
	atletas	28	1,72	,63	,11	1,47	1,97	1,0	4,0	
	tenis	22	1,87	,49	,10	1,65	2,09	1,0	3,0	
	deporte-salud	29	1,82	1,20	,22	1,36	2,27	,45	6,0	
	sedentario	27	,3481	,40	,07	,18	,50	,0	1,0	
<b>Horas/Semana práctica de AF</b>	ciclismo	25	10,96	3,16	,63	9,65	12,26	4,5	16,0	<b>,000</b>
	atletas	28	8,67	3,67	,69	7,24	10,09	2,0	20,0	
	tenis	22	6,91	2,29	,48	5,90	7,93	2,0	10,0	
	deporte-salud	29	7,16	4,31	,80	5,52	8,80	2,0	18,0	
	sedentario	27	,46	,51	,09	,26	,66	,0	1,5	

Los ciclistas son los que más años llevan de práctica deportiva, casi 30 años, seguidos de atletas y tenistas con más de 25 años ( $p=0,000$ ). Este dato aporta un punto de interés a nuestro estudio e indica que la muestra ha sido seleccionada de forma adecuada.

Los atletas son los que más días a la semana entrenan (5/días semana), mientras que los ciclistas son los que más tiempo invierten en cada sesión de entrenamiento (3 horas) y consecuentemente los que más horas a la semana dedican al entrenamiento, unas 11 horas de media frente a las 6-8 del resto de deportistas (Tabla 4).

A través del cuestionario de recuerdo obtenemos un dato que se ha sido utilizado por otros autores: “el número de deportes practicados de manera continua en los últimos años” (Tabla5). Los hombres activos de la muestra realizan una media de 1,76 actividades deportivas ( $\pm 0,812$ ), el 44% realiza un solo deporte, frente al 38,2% que realiza dos deportes y el 14,7% que realiza tres deportes. No encontramos relación entre la participación en un mayor número de deportes y un mayor gasto energético ( $p=0,537$ ).

**TABLA 5: Numero de deportes practicados de manera continua en los últimos años**

Número de deportes	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1	45	44,1
2	39	38,2
3	15	14,7
4	3	2,9

El cuestionario Minnesota nos proporciona el gasto energético (Kcal). Cada AF tiene un gasto calórico que se mide en METs; al conocer las AF realizadas y su correspondiente gasto energético, calculamos el gasto energético promedio diario de la AF (Tabla5).

**TABLA 5: Descripción del Gasto Energético (Kcal) diario, semanal, trimestral y anual en función del tipo de AF**

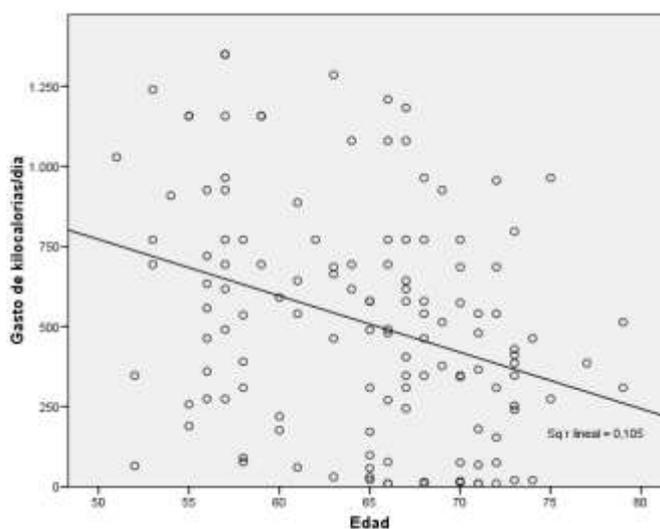
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mín.	Máx.	p valor	
<b>GE/ Día</b>	ciclismo	25	830,84	212,46	42,49	743,14	918,54	463	1183	<b>,000</b>
	atletas	28	870,64	279,19	52,76	762,38	978,90	489	1350	
	tenis	22	405,50	131,59	28,05	347,15	463,85	189	686	
	deporte-salud	29	402,72	150,01	27,85	345,66	459,79	154	694	
	sedentario	27	49,26	46,3	8,91	30,93	67,59	10	176	
<b>GE/Mes</b>	ciclismo	25	23089,48	6471,19	1294,24	20418,30	25760,66	11093	33750	<b>,000</b>
	atletas	28	24516,32	8567,47	1619,10	21194,20	27838,44	12720	41063	
	tenis	22	11376,36	4038,26	860,96	9585,90	13166,83	5280	21600	
	deporte-salud	29	11776,52	5098,28	946,72	9837,23	13715,80	3600	25920	
	sedentario	27	1476,26	1667,10	320,83	816,77	2135,75	175	5523	
<b>GE/Trim estre</b>	ciclismo	25	69268,44	19413,61	3882,72	61254,90	77281,98	33278	101250	<b>,000</b>
	atletas	28	73548,89	25702,39	4857,29	63582,55	83515,24	38160	123188	
	tenis	22	34129,09	12114,80	2582,88	28757,69	39500,49	15840	64800	
	deporte-salud	29	35329,45	15294,92	2840,19	29511,57	41147,33	10800	77760	
	sedentario	27	4428,89	5001,18	962,47	2450,49	6407,29	525	16570	
<b>GE/Año</b>	ciclismo	25	277073,60	77654,72	15530,94	245019,31	309127,89	133110	405000	<b>,000</b>
	atletas	28	294195,64	102809,47	19429,16	254330,29	334061,00	152640	492750	
	tenis	22	136516,36	48459,21	10331,53	115030,75	158001,97	63360	259200	
	deporte-salud	29	141317,59	61179,84	11360,81	118046,02	164589,15	43200	311040	
	sedentario	27	17715,00	20004,90	3849,94	9801,32	25628,68	2100	66280	

Según se aprecia en la Tabla 5, los ciclistas y los atletas presentan un gasto energético promedio diario de 800 Kcal/día, mientras que en los tenistas y los que realizan deporte-salud baja a 400 Kcal/día. Según este dato, agruparemos a los sujetos en una nueva variable categórica con 3 niveles de diferentes de AF: Sedentarios, Activos (que engloba a tenistas y deporte-salud) y Muy Activos (engloba a ciclistas y atletas). Esta clasificación será usada a partir de ahora como indicación del nivel de AF de los sujetos (Tabla nº6).

**TABLA 6: Agrupación de los sujetos en función del Nivel de AF**

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Muy Activos (GMA)	Total	53	40,5%
	≤64años	37	68,8%
	≥65 años	16	30,2%
Activos (GA)	Total	51	38,9%
	≤64años	13	25,5%
	≥65 años	38	74,5%
Sedentarios (GS)	Total	27	20,6%
	≤64años	10	37%
	≥65 años	17	63%

Encontramos que a medida que aumenta la edad disminuye el gasto calórico/día invertido en la práctica de AF ( $p=,000$ ) como se observa en el Figura 1. Al distribuir la muestra en dos cohortes de edad ( $\leq 64$  años y  $\geq 65$  años) no encontramos diferencias en cuanto al gasto calórico ( $p=0,062$ ), esto nos orienta a realizar el estudio según grupos de edad.



**Figura 1:** Modelo lineal entre la Edad y el Gasto Calórico/día invertido en la práctica de AF en el total de la población ( $p=0,000$ )

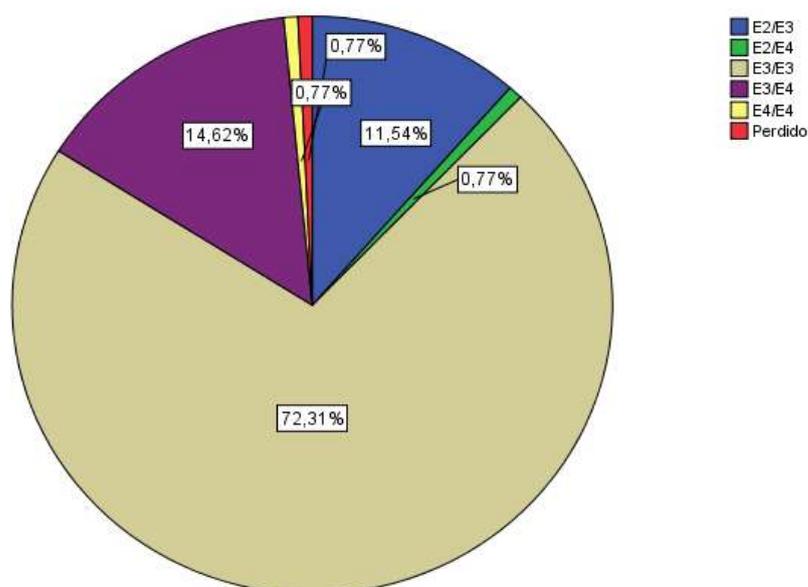
### 5.1.3. FACTORES GENÉTICOS. APOE

De los 131 hombres de la muestra, se analizó el genotipo de 130 sujetos; no fue posible analizar la muestra nº 87, por lo que se desestimó para este análisis genómico. En la Tabla 7 mostramos la frecuencia de cada uno de los genotipos, así como la frecuencia alélica de la población. El 16,15% de los hombres hereda al menos un alelo disfuncional del genotipo APOE-ε4.

**TABLA 7: Frecuencia Genotipo (APOE)**

GENOTIPO	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>E2/E3</b>	15	11,5%
<b>E2/E4</b>	1	,8%
<b>E3/E3</b>	94	71,8%
<b>E3/E4</b>	19	14,5%
<b>E4/E4</b>	1	,8%
<b>E2/E2</b>	0	0%
Total	130	99,2%
Perdidos Sistema	1	,8%
Total	131	100,0%

**Gráfico 2: GENOTIPO DE LOS SUJETOS**



**TABLA 7 (continuación) : Frecuencia alélica n =130**

ALELO	Nº MUESTRAS	FRECUENCIA
<b>E3</b>	222	85,71%
<b>E4</b>	21	8,10%
<b>E2</b>	16	6,17%

Como el genotipo APOE y concretamente ApoE-ε4 se asocia con la presencia de -trastorno lipídico- (aumento colesterol y triglicéridos), analizamos el perfil lipídico en cada uno de los genotipos (Tabla 8); no se encuentran diferencias en el perfil lipídico de los dos genotipos

**TABLA 8: Distribución del perfil lipídico en APOE-4 portadores y no portadores**

		N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.	p valor
Colesterol Total (mg/dl)	ApoE-ε4 +	21	206,0	26,28	164	266	,737
	ApoE-ε4 -	109	203,3	34,06	102	306	
LDL-C (mg/dl)	ApoE-ε4 +	21	123,3	17,95	96	164	,266
	ApoE-ε4 -	109	117,8	29,55	37	208	
Triglicéridos (mg/dl)	ApoE-ε4 +	21	138,0	77,30	66	383	,461
	ApoE-ε4 -	129	157,7	117,21	52	837	
HDL-C (mg/dl)	ApoE-ε4 +	21	52,33	12,4	26	73	,821
	ApoE-ε4 -	109	51,56	14,44	19	87	

#### 5.1.4. OTRAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

A continuación llevamos a cabo una visión holística del hombre como ser humano y social influenciado por factores externos.

##### 5.1.4.1.- DESCRIPCIÓN DEL NIVEL DE ESTUDIOS/FORMACIÓN ACADÉMICA

En la Tabla 9 describimos el nivel de estudios en el total de la muestra (n=131).

**TABLA 9: Descripción del Nivel de Estudios (n=131)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Estudios primarios	42	32,1%	32,1	32,1
Estudios Secundarios	34	26,0%	26,0	58,0
Estudios Universitarios	55	42,0%	42,0	100,0
Total	131	100,0%	100,0	

La Tabla 10 describe y compara el nivel de estudios en las dos cohortes de edad; no se encuentran diferencias en la distribución del nivel de estudios entre las dos cohortes de edad (p=0,505).

**TABLA 10: Nivel de estudios en la población en las cohorte de edad**

	Frecuencia (n)		Porcentaje (%)		Porcentaje acumulado		p valor
	≤64a	≥65a	≤64a	≥65a	≤64a	≥65a	
Estudios primarios	19	23	31,7	32,4	31,7	32,4	,505
Estudios Secundarios	13	21	21,7	29,6	53,3	62,0	
Estudios Universitarios	28	27	46,7	38,0	100,0	100,0	

Tabla 11 describe y compara el nivel de estudios en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF. El grupo ≤64 años presenta diferencias en el nivel de estudios entre los niveles de AF (p=0,010); estas diferencias son estadísticamente significativas entre Sedentarios y Muy Activos (p=0,024), por lo que controlaremos el nivel de estudios en los análisis posteriores.

**Tabla 11: Distribución del nivel de estudios en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF**

	<=64 años				≥65 años			
	N	Media	Desviación típica	p valor	N	Media	Desviación típica	p valor
Muy Activos	37	1,89	,843	<b>,010</b>	16	1,88	,885	<b>,348</b>
Activos	13	2,46	,877		38	2,03	,885	
Sedentarios	10	2,70	,675		17	2,29	,686	

#### 5.1.4.2.-DESCRIPCIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y TA

- La cohorte de mayor edad presenta mayor IMC ( $p=0,021$ ), perímetro abdominal ( $p=0,000$ ), porcentaje de grasa corporal ( $p=0,000$ ), kilos de grasa corporal ( $p=0,001$ ) y mayores cifras de tensión arterial sistólica ( $p=0,001$ ) (Tabla 12).

**TABLA 12: Valores Medios de Composición Corporal y TA en ≤64 años y ≥65 años**

	Grupo	N	Media	Des típ.	p valor
<b>Peso en Kilos</b>	≤ 64 años	60	75,42	10,43	<b>,309</b>
	≥65 años	71	77,35	11,13	
<b>Talla</b>	≤64 años	60	1,72	,064	<b>,061</b>
	≥65 años	71	1,70	,054	
<b>IMC</b>	≤64 años	60	25,30	2,864	<b>,021</b>
	≥65 años	71	26,56	3,246	
<b>Perímetro Abdominal</b>	≤64 años	60	90,37	9,28	<b>,000</b>
	≥ 65 años	71	97,64	9,86	
<b>Porcentaje (%) de Grasa corporal</b>	≤ 64 años	60	21,19	5,68	<b>,000</b>
	≥ 65 años	71	25,08	4,73	
<b>Kg de Grasa corporal</b>	≤ 64 años	60	16,31	6,01	<b>,001</b>
	≥ 65 años	71	19,79	6,06	
<b>Kg de Masa Magra</b>	≤ 64 años	60	58,95	6,64	<b>,254</b>
	≥ 65 años	71	57,62	6,65	
<b>Kg de Agua Corporal Total</b>	≤64 años	60	43,15	4,88	<b>,268</b>
	≥ 65 años	71	42,19	4,88	
<b>Impedancia</b>	≤64 años	60	550,85	48,65	<b>,417</b>
	≥ 65 años	71	543,49	53,90	
<b>Tensión Arterial Sistólica</b>	≤64 años	60	128,83	12,46	<b>001</b>
	≥ 65 años	71	135,49	13,44	
<b>Tensión Arterial Diastólica</b>	≤64 años	60	74,58	8,50	<b>,266</b>
	≥ 65 años	71	76,27	8,69	

**5.1.4.2.1- Composición Corporal y cifras de TA según nivel de AF en el grupo de edad ≤64 años (Tabla 13).**

**TABLA 13: Composición Corporal y TA en Función del nivel de AF en ≤64 años**

		<b>MUY ACTIVOS n=37</b>	<b>ACTIVOS n=13</b>	<b>SEDENTARIOS n=10</b>	<b>p valor</b>
<b>PESO (Kg)</b>	Media	71,63	82,83	79,81	<b>,001</b>
	Des típica	8,98	8,82	11,26	
<b>TALLA (m)</b>	Media	1,71	1,76	1,69	<b>,015</b>
	Des típica	0,066	0,046	0,058	
<b>IMC</b>	Media	24,16	26,58	27,89	<b>,000</b>
	Des típica	2,08	2,71	3,38	
<b>Perímetro Abdominal (cm)</b>	Media	86,49	95,01	98,70	<b>,000</b>
	Des típica	7,36	7,97	9,699	
<b>Porcentaje (%) Grasa Corporal</b>	Media	18,64	24,25	26,67	<b>,000</b>
	Des típica	4,86	3,74	5,01	
<b>Kg Grasa Corporal</b>	Media	13,51	20,20	21,61	<b>,000</b>
	Des típica	4,64	4,38	6,30	
<b>Kg de Masa Magra</b>	Media	57,81	62,63	58,42	<b>,074</b>
	Des típica	6,41	6,34	6,77	
<b>Kg de Agua Corporal</b>	Media	42,30	45,85	42,76	<b>,074</b>
	Des típica	4,71	4,66	4,95	
<b>Impedancia</b>	Media	551,19	552,85	547,0	<b>,959</b>
	Des típica	43,61	60,28	55,17	
<b>TAS</b>	Media	128,51	123,85	136,5	<b>,050</b>
	Des típica	11,65	11,2	14,34	
<b>TAD</b>	Media	73,38	73,46	80,5	<b>,052</b>
	Des típica	7,36	9,65	9,26	

Analizando la cohorte de menor edad, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de AF en las siguientes variables de composición corporal:

- **Peso:** entre el Grupo Muy Activo (GMA) y el Grupo Activo (GA) (p=0,001).
- **IMC:** entre el Grupo de Sedentarios (GS) y el Grupo Muy Activo (GMA) (p=0,000) y entre el Grupo de Activo (GA) y GMA (p=0,011)
- **Perímetro Abdominal:** entre el GS y GMA (p=0,000) y entre GA y GMA (p=0,004)
- **Porcentaje Grasa Corporal:** entre GS y GMA (p=0,000) y entre GA y GMA (p=0,001)
- **Kg de Grasa Corporal:** entre el GS y GMA (p=0,000) y entre GA y GMA (p=0,000)
- **TS:** entre el GS y el GA (p=0,046).

#### 5.1.4.2.2- Composición Corporal y TA según nivel de AF en la cohorte $\geq 65$ AÑOS (Tabla 14).

**TABLA 14: Composición Corporal en Función del nivel de AF en  $\geq 65$  años**

		GMA n=16	GA n=38	GS n=17	p valor
<b>PESO (Kg)</b>	Media	73,51	75,33	85,50	<b>,001</b>
	Des típica	11,61	7,96	13,18	
<b>TALLA (m)</b>	Media	1,72	1,69	1,70	,258
	Des típica	0,061	0,054	0,046	
<b>IMC</b>	Media	24,78	26,15	29,18	<b>,000</b>
	Des típica	3,66	2,04	3,59	
<b>Perímetro Abdominal (cm)</b>	Media	92,63	96,04	105,94	<b>,000</b>
	Des típica	9,96	7,09	10,55	
<b>Porcentaje (%) Grasa Corporal</b>	Media	22,03	24,75	28,71	<b>,000</b>
	Des típica	4,46	3,58	5,11	
<b>Kg Grasa Corporal</b>	Media	16,40	18,78	25,24	<b>,000</b>
	Des típica	4,90	4,84	7,66	
<b>Kg de Masa Magra</b>	Media	57,13	56,52	60,35	,111
	Des típica	8,18	5,84	6,31	
<b>Kg de Agua Corporal</b>	Media	41,82	41,40	44,32	,117
	Des típica	5,99	4,27	4,69	
<b>Impedancia</b>	Media	559,38	545,42	524,2	,166
	Des típica	72,63	48,10	41,95	
<b>TAS</b>	Media	129,69	135,26	141,47	<b>,039</b>
	Des típica	14,43	13,09	11,28	
<b>TAD</b>	Media	76,56	75,53	77,65	,702
	Des típica	10,75	8,60	6,87	

En la cohorte de mayor edad encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de AF en las siguientes variables:

- Peso: entre el GS y GMA ( $p=0,004$ ) y entre el GS y GA ( $p=0,003$ ).
  - IMC: entre el GS y GMA ( $p=0,000$ ) y entre el GS y GA ( $p=0,002$ ).
  - Perímetro Abdominal: entre GS y GMA ( $p=0,000$ ) y entre el GS y GA ( $p=0,001$ ).
  - Porcentaje Grasa Corporal: entre el GS y GMA ( $p=0,000$ ) y entre el GS y GA ( $p=0,005$ ).
  - Kg de Grasa Corporal: entre el GS y GMA ( $p=0,000$ ) y entre el GS y GA ( $p=0,000$ ).
- TAS: entre el GS y GMA ( $p=0,034$ ).

#### 5.1.4.3.-PARAMETROS BIOQUIMICOS

La Tabla 15 muestra los valores bioquímicos y las diferencias según grupos de edad. Se observan diferencias en la glucosa ( $p=0,004$ ), Albumina ( $p=0,000$ ) y proteínas totales ( $p=0,034$ ).

**TABLA 15: Valores Bioquímicos en las dos cohortes de edad: ≤64 años y ≥65 años**

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	p valor
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	≤64 años	60	96,85	15,01	<b>,004</b>
	≥65 años	71	111,92	39,27	
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	≤ 64 años	60	211,25	34,81	<b>,033</b>
	≥65 años	71	199,04	30,53	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	≤64 años	60	153,08	128,50	,974
	≥65 años	71	153,72	95,52	
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	≤64 años	60	52,21	14,72	,326
	≥ 65 años	71	50,83	13,51	
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	≤64 años	60	123,38	28,33	,135
	≥ 65 años	71	116,17	27,62	
<b>Albumina (g/dl)</b>	≤ 64 años	59	3,96	,2128	<b>,000</b>
	≥ 65 años	71	3,79	,2012	
<b>Ac. Úrico (mg/dl)</b>	≤64 años	59	5,82	1,13	,395
	≥ 65 años	71	6,52	6,26	
<b>Urea (g/dl)</b>	≤ 64 años	59	,37	,073	,390
	≥ 65 años	71	,38	,105	
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	≤64 años	59	,96	,1274	,274
	≥ 65 años	71	1,01	,365	
<b>Fosf. Alcalina (U/L)</b>	≤64 años	60	61,17	18,61	,503
	≥ 65 años	71	63,87	26,00	
<b>Proteínas Totales (g/dL)</b>	≤64 años	59	6,95	,330	<b>,034</b>
	≥ 65 años	70	6,81	,369	
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	≤64 años	59	199,08	171,17	,142
	≥ 65 años	71	161,10	129,16	

**5.1.4.3.1.- Parámetros Bioquímicos según nivel de AF en el grupo de edad ≤64 años (Tabla 16)**

**TABLA 16: Parámetros Bioquímicos en ≤64 años en función del nivel de AF**

		GMA n=37	GA n=13	GS n=10	p valor
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	Media	94,76	93,38	109,10	<b>,017</b>
	Des. típica	14,09	11,63	17,61	
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	Media	210,86	210,38	213,60	,972
	Des. típica	35,15	37,70	33,00	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	Media	130,86	143,00	251,00	<b>,028</b>
	Des. típica	88,34	105,02	223,335	
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	Media	54,18	57,84	41,60	<b>,019</b>
	Des. típica	13,51	15,25	14,02	
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	Media	125,15	118,69	123,00	,760
	Des. típica	29,22	28,28	27,52	
<b>ALBUMINA</b>	Media	3,97	3,97	3,91	,710
	Des. típica	,211	,209	,211	
<b>Ac. Úrico (mg/dl)</b>	Media	5,54	6,12	6,46	,054
	Des. típica	1,19	,949	,884	
<b>Urea (g/dl)</b>	Media	,375	,383	,326	,154
	Des. típica	,077	,053	,0755	
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	Media	,93	1,01	1,04	<b>,014</b>
	Des. típica	,094	,122	,176	
<b>Fosf. Alcalina (U/L)</b>	Media	63,14	55,00	62,30	,377
	Des. típica	20,79	12,774	15,535	
<b>Proteínas Totales (g/dL)</b>	Media	6,92	6,91	7,12	,241
	Des. típica	,321	,311	,376	
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	Media	220,01	164,08	162,11	,442
	Des. típica	130,56	279,45	89,135	

Las diferencias estadísticamente significativas se encuentran en:

- Glucosa: GS con GMA (p=0,021) y GA (p=0,036)

- Triglicéridos: GS con GMA (p=0,024)
- HDL: GS con GMA (p=0,023) y GA (p=0,016)
- Creatinina: GS con GMA (p=0,042)

#### 5.1.4.3.2.- Parámetros Bioquímicos según nivel de AF en el grupo de edad $\geq 65$ años (Tabla 17)

**TABLA 17: Parámetros Bioquímicos  $\geq 65$  años en función del nivel de AF**

		GMA n=16	GA n=38	GS n=17	p valor
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	Media	104,56	107,47	130,06	,093
	Des. típica	27,90	31,31	56,97	
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	Media	199,94	199,08	193,82	,814
	Des. típica	24,69	30,45	37,58	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	Media	107,88	150,87	208,76	<b>,007</b>
	Des. típica	54,55	61,38	149,55	
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	Media	58,25	49,31	46,70	<b>,036</b>
	Des. típica	15,31	12,70	13,02	
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	Media	118,31	117,05	108,35	,520
	Des. típica	24,74	28,91	31,09	
<b>ALBUMINA</b>	Media	3,89	3,79	3,74	,132
	Des. típica	,232	,192	,221	
<b>Ac. Úrico (mg/dl)</b>	Media	5,85	5,65	5,19	,593
	Des. típica	,92	1,01	,898	
<b>Urea (g/dl)</b>	Media	,379	,386	,356	,768
	Des. típica	,072	,105	,102	
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	Media	,93	1,030	1,024	,618
	Des. típica	,098	,402	,244	
<b>Fosf. Alcalina (U/L)</b>	Media	58,38	66,95	63,15	,542
	Des. típica	14,61	31,59	17,58	
<b>Proteínas Totales (g/dL)</b>	Media	6,87	6,81	6,82	,836
	Des. típica	,377	,381	,386	
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	Media	193,25	122,11	208,71	<b>,030</b>
	Des. típica	178,14	74,07	148,25	

Se observa diferencias en la concentración de Triglicéridos entre el GS con GMA (p=0,006), también encontramos diferencias en la fracción HDL-C entre el GS con GMA (p=0,048).

#### 5.1.4.4.- Descripción de la Calidad de Vida

Describimos la calidad de vida percibida según la puntuación obtenida en los cuestionarios específicos (SF-36 y EQ5D).

##### 5.1.4.4.1.- Calidad de Vida Percibida en función de la cohorte de edad

Al comparar el resultado del test EQ5D, no encontramos diferencias en el valor medio entre las dos cohortes de edad.

La puntuación media obtenida para el “dolor corporal” (test SF36) entre las dos cohortes de edad es diferente (p=0,040) (Tabla 18).

El 75% de la muestra refiere que su salud es igual a la del año anterior; el 8,3% de los hombres de la cohorte de menor edad y el 10% de la de mayor edad refieren que su salud es peor al año anterior

**TABLA 18: Percepción de la Calidad de Vida según el Test SF36**

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p valor
SF36. Función Física	≤64 años	59	95,86	6,600	65	100	,054
	≥65 años	71	92,96	9,731	60	100	
SF36. Rol Físico	≤64 años	59	103,81	80,918	0	700	,224
	≥65 años	71	91,55	22,734	0	100	
SF36. Dolor Corporal	≤64 años	59	79,25	19,737	22	100	<b>,040</b>
	≥65 años	71	86,69	20,874	0	100	
SF36. Salud General	≤64 años	59	76,48	14,902	35	100	,914
	≥65 años	71	76,79	16,954	30	100	
SF36. Vitalidad	≤64 años	59	73,81	17,988	30	100	,638
	≥65 años	71	75,28	17,382	30	100	
SF36. Función Social	≤64 años	59	91,96	14,262	50	100	,984
	≥65 años	71	91,90	16,650	38	100	
Resultado del SF36. Rol Emocional	≤64 años	59	96,05	16,476	0	100	,944
	≥65 años	71	96,24	15,481	0	100	
SF36. Salud Mental	≤64 años	59	79,92	14,025	32	100	,405
	≥65 años	71	77,73	15,446	32	100	
SF36. Sumatorio Físico	≤64 años	59	52,83	4,819	33	63	,669
	≥65 años	71	53,24	6,041	32	62	
SF36. Sumatorio Mental	≤64 años	59	52,17	7,160	30	61	,909
	≥65 años	71	52,32	7,836	22	80	

#### 5.1.4.4.2.- Calidad de Vida percibida en función del nivel de AF

Al comparar la Calidad de vida en las dos cohortes de edad teniendo en cuenta el nivel de AF a través del SF-36 (Tabla 19), encontramos diferencias en ≤64 años en los valores medios de “Función social” (p=0,042) y en ≥65 años en los de “Función física” (p=0,000), la “Salud general” (p=0,025), y el “Sumatorio Físico” (p=0,026).

**TABLA 19: Calidad de Vida en las dos cohortes de Edad en función del nivel de AF- SF-36**

Apartado Test	Nivel AF	≤64 años				≥65 años			
		N	Media	D típica	p valor	N	Media	D. típica	p valor
SF36. Función Física	GMA	36	95,83	7,121	,779	16	96,56	6,762	<b>,000</b>
	GA	13	96,77	4,166		38	95,39	6,083	
	GS	10	94,78	7,609		17	84,12	13,257	
SF36. Rol Físico	GMA	36	110,4	102,709	,740	16	92,19	25,362	,144
	GA	13	92,31	21,371		38	95,39	15,218	
	GS	10	95,00	10,541		17	82,35	31,579	
SF36. Dolor Corporal	GMA	36	77,56	20,170	,690	16	83,75	27,714	,746
	GA	13	82,92	19,207		38	88,37	16,225	
	GS	10	80,60	20,084		17	85,71	23,687	
SF36. Salud General	GMA	36	75,67	15,119	,175	16	76,88	20,156	<b>,025</b>
	GA	13	82,65	11,488		38	80,87	12,958	
	GS	10	71,40	16,728		17	67,59	18,947	
SF36. Vitalidad	GMA	36	72,92	18,454	,264	16	76,88	22,127	,094
	GA	13	80,38	12,156		38	78,16	14,957	
	GS	10	68,50	21,609		17	67,35	16,019	
SF36. Función Social	GMA	36	92,72	13,482	<b>,042</b>	16	96,09	10,915	,336
	GA	13	97,12	7,489		38	92,11	17,050	
	GS	10	82,50	19,720		17	87,50	19,764	
SF36. Rol Emocional	GMA	36	95,37	18,087	,591	16	100,00	,000	,349
	GA	13	100,0	,000		38	96,49	16,960	
	GS	10	93,33	21,083		17	92,16	18,743	
SF36. Salud Mental	GMA	36	79,69	14,511	,851	16	84,25	17,249	,135
	GA	13	81,69	11,071		38	76,63	13,716	
	GS	10	78,40	16,675		17	74,06	16,433	
SF36. Sumatorio Físico	GMA	36	52,66	5,016	,891	16	52,67	6,973	<b>,026</b>
	GA	13	53,40	4,556		38	54,85	4,261	
	GS	10	52,68	4,852		17	50,19	7,467	
SF36. Sumatorio Mental	GMA	36	52,02	7,386	<b>,046</b>	16	54,48	5,585	,308
	GA	13	54,57	3,325		38	52,33	8,682	
	GS	10	49,61	9,368		17	50,27	7,481	

Al comparar la Calidad de vida en las dos cohortes de edad teniendo en cuenta el nivel de AF a través del Test EQ-5D (Tabla nº 20), encontramos diferencias en los valores medios de la Salud en general en las dos cohortes de edad ( $p=0,035$ ) ( $p=0,011$ ).

**TABLA 20: Calidad de Vida en las dos cohortes de Edad en función del nivel de AF en el Test EQ5D**

		≤64 años				≥65 años			
Apartado Test	Nivel AF	N	Media	D. típica	p valor	N	Media	D. típica	p valor
EQ-5D (EVA)	GMA	36	,9018	,1520420	,917	16	,9297	,1289494	,433
	GA	13	,8875	,1771239		38	,9125	,1111426	
	GS	10	,8818	,1257121		17	,8764	,1385651	
EQ-5D (ET)	GMA	36	,9271	,1465452	,857	16	,9506	,0958416	,379
	GA	13	,8997	,2182202		38	,9466	,0716679	
	GS	10	,9271	,0787006		17	,9150	,0989644	
EQ-5D. Salud	GMA	36	79,57	10,308	<b>,035</b>	16	83,28	8,884	<b>,011</b>
	GA	13	88,12	9,010		38	79,08	14,325	
	GS	10	78,50	12,921		17	69,12	15,933	

#### 5.1.4.5.- Calidad de Sueño

Si analizamos la puntuación media obtenida en el test PSQi entre las dos cohortes de edad, no encontramos diferencias en las puntuaciones dadas, lo que indica que no hay diferencias en la calidad de sueño percibida en función de la edad.

La Tabla nº 21 describe la Calidad de Sueño percibida por los hombres de las dos cohortes de edad teniendo en cuenta su nivel de AF. Dentro de la cohorte de menor edad encontramos diferencias en la Calidad de sueño ( $p=0,004$ ) y en la de mayor edad en la Calidad de sueño ( $p=0,007$ ) y Latencia de sueño ( $p=0,001$ ).

**TABLA 21: PSQi. Calidad de Sueño en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF**

		<=64 años				>=65 años			
Apartado Test	Nivel AF	N	Media	D. típica	p valor	N	Media	D. típica	p valor
Resultado Total: PSQi	GMA	37	4,838	2,7337	,053	16	5,813	4,1668	0,11
	GA	13	3,077	1,5525		38	3,737	2,6882	
	GS	10	5,200	1,7512		17	6,353	3,3901	
Calidad de sueño	GMA	37	,919	,5953	<b>,004</b>	16	1,000	,7303	<b>,007</b>
	GA	13	,385	,5064		38	,579	,6831	
	GS	10	1,100	,3162		17	1,235	,8314	
Latencia del sueño	GMA	37	,649	,7156	,688	16	1,000	,8944	<b>,001</b>
	GA	13	,462	,6602		38	,316	,5745	
	GS	10	,700	,9487		17	1,000	,8660	
Duración del sueño	GMA	37	1,135	,7875	,769	16	1,000	1,0954	,680
	GA	13	1,000	,5774		38	,947	,8683	
	GS	10	1,200	,4216		17	1,176	,7276	
Eficacia del sueño	GMA	37	,541	1,0164	,403	16	,813	1,0468	,655
	GA	13	,154	,5547		38	,605	,9455	
	GS	10	,500	,7071		17	,824	,9510	
Perturbaciones del sueño	GMA	37	,946	,3288	,059	16	1,188	,5439	,173
	GA	13	,846	,3755		38	,947	,3991	
	GS	10	1,200	,4216		17	1,000	,3536	
Medicina hipnótica	GMA	37	,243	,4947	,170	16	,438	,7274	,092
	GA	13	,000	,0000		38	,132	,5287	
	GS	10	,100	,3162		17	,588	1,1213	
Disfunción nocturna	GMA	37	,405	,5990	,590	16	,375	,6191	,105
	GA	13	,231	,4385		38	,184	,4565	
	GS	10	,300	,4830		17	,529	,7174	

## 5.2.- VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

La valoración de la memoria en el envejecimiento normal por medio de test podría entenderse en la práctica clínica habitual de los profesionales de atención primaria como un método de monitorización de las funciones cognitivas.

Dentro de la valoración neuropsicológica mínima utilizamos dos cuestionarios como método de screening cognitivo, el Mini-Mental State Examination (MMSE) y el test cognitivo de cribado T@M. Todos nuestros sujetos puntuaron por encima de sus respectivas líneas de cohorte, es decir, se consideraron “sanos” sin alteración de la función cognitiva.

La Tabla 22 muestra los resultados de los test de screening cognitivo en cada grupo de edad. Encontramos diferencias en la puntuación total del test T@M ( $p=0,000$ ), en el Sub-Test de memoria de evocación libre ( $p=0,000$ ) y en la memoria de evocación con pistas ( $p=0,000$ ), puntuando mejor el grupo de menor edad.

**TABLA 22: Valores medios de T@M y MMSE en  $\leq 64$  años y  $\geq 65$  años**

Test de Función Cognitiva	Grupo Edad	N	Media	Des típ.	p valor
<b>T@M</b>	$\leq 64$ años	60	47,40	2,637	<b>,000</b>
	$\geq 65$ años	71	44,76	2,594	
Memoria Inmediata	$\leq 64$ años	60	9,800	,4434	,300
	$\geq 65$ años	71	9,887	,4326	
Memoria de Orientación temporal	$\leq 64$ años	60	5,000	,0000	,321
	$\geq 65$ años	71	4,986	,1187	
Memoria Remota Semántica	$\leq 64$ años	60	14,833	,6930	,312
	$\geq 65$ años	71	14,930	,2577	
Memoria Evocación Libre	$\leq 64$ años	60	8,4833	1,71229	<b>,000</b>
	$\geq 65$ años	71	6,9014	1,67464	
Memoria de Evocación con Pistas	$\leq 64$ años	60	9,1833	,94764	<b>,000</b>
	$\geq 65$ años	71	8,0845	1,18015	
<b>MMSE</b>	$\leq 64$ años	60	29,25	,932	,735
	$\geq 65$ años	71	29,18	,990	
Orientación temporal y espacial	$\leq 64$ años	60	10,000	,0000(a)	-
	$\geq 65$ años	71	10,000	,0000(a)	
Retención	$\leq 64$ años	60	2,967	,1810	,866
	$\geq 65$ años	71	2,972	,1666	
Atención y Calculo	$\leq 64$ años	60	5,000	,0000	,358
	$\geq 65$ años	71	4,986	,1187	
Recuerdo	$\leq 64$ años	60	2,367	,7357	,682
	$\geq 65$ años	71	2,296	,7999	
Lenguaje	$\leq 64$ años	60	8,933	,2515	,933
	$\geq 65$ años	71	8,930	,2577	

Dentro de las funciones cognitivas, evaluamos la velocidad de procesamiento visual de la información (TMT A y TMT B), la atención dividida, la atención mantenida, la velocidad de procesamiento y el cálculo (PASAT 1 y PASAT 2).

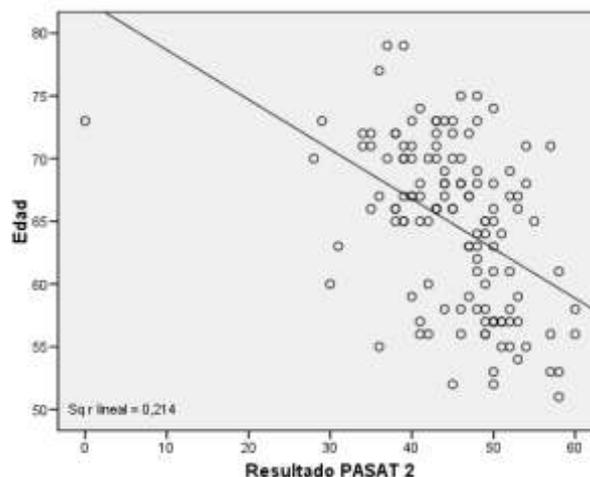
Los resultados obtenidos por las dos cohortes de edad y la diferencia encontradas entre grupos se describen en la Tabla 23. Los hombres de mayor edad invierten más tiempo en completar el Test TMTA ( $p=0,000$ ) y el TMTB ( $p=0,012$ ), y obtienen una menor puntuación en el PASAT 1 ( $p=0,001$ ) y PASAT 2 ( $p=0,000$ ).

**TABLA 23: Descripción de la puntuación media obtenida en los Test TMTA, TMT B, PASAT 1 y PASAT 2 en  $\leq 64$  años y  $\geq 65$  años**

Test de Función Cognitiva	Grupo Edad	N	Mediana	Per 25	Per 75	p valor
TMT parte A	$\leq 64$ años	60	0:00:25,67	0:00:21,54	0:00:28,77	<b>,000</b>
	$\geq 65$ años	71	0:00:32,04	0:00:26,94	0:00:39,33	
TMT parte B	$\leq 64$ años	60	0:00:55,33	0:00:40,22	0:01:09,78	<b>,012</b>
	$\geq 65$ años	71	0:01:00,02	0:00:52,10	0:01:14,46	
PASAT 1	$\leq 64$ años	60	53,80	48,80	56,86	<b>,001</b>
	$\geq 65$ años	71	49,78	44,07	53,75	
PASAT 2	$\leq 64$ años	60	49,20	45,50	51,75	<b>,000</b>
	$\geq 65$ años	71	43,08	38,85	46,93	

Encontramos asociación entre la Edad y la puntuación obtenida en el test TMTA ( $r=,423$   $p=0,000$ ) y TMTB ( $r=,348$   $p=0,000$ ). A mayor edad, mayor tiempo en completar ambos test.

También encontramos asociación negativa entre la edad y la puntuación obtenida en el test PASAT 1 ( $r= -,311$   $p=0,000$ ) y el PASAT 2 ( $r= -,493$   $p=0,000$ ) (Figura 3).



**Figura 3:** Asociación entre la Edad y la Puntuación obtenida en el PASAT 2 ( $r= -,493$   $p=0,000$ ). A medida que aumenta la edad disminuye la atención mantenida, atención dividida, velocidad de procesamiento y cálculo.

### 5.2.1.- Valoración de la Función Cognitiva y Genética APOE

Los hombres de mediana edad que heredan al menos un alelo APOE-4 obtienen una puntuación más baja en el sub-test de Memoria de evocación con pistas ( $p=0,044$ ), MMSE ( $p=0,039$ ), y Recuerdo ( $p=0,043$ ) que los no portadores, siendo estas diferencias significativas (Tabla nº 24). No se aprecian diferencias en la cohorte de mayor edad.

**Tabla 24: Valores medios de las pruebas cognitivas en las dos cohortes de edad en los sujetos portadores de al menos uno o dos alelos APOE-4 y en los no portadores**

Test	Alelos	≤64 años				≥65 años			
		N	Media	Desviación típ.	pvalor	N	Media	Desviación típ.	pvalor
TMT A	APOE 4 -	47	0:00:27,02	0:00:09,71	,955	62	0:00:35,18	00:13,32	,616
	APOE 4 +	12	0:00:26,97	0:00:09,12		9	0:00:36,30	00:17,78	
TMT B	APOE 4 -	47	0:00:54,42	0:00:19,67	,243	62	0:01:04,49	00:20,12	,412
	APOE 4 +	12	0:01:04,18	0:00:26,76		9	0:01:09,38	00:22,78	
PASAT 1	APOE 4 -	47	53,02	5,26	,146	62	48,21	8,62	,993
	APOE 4 +	12	49,75	6,95		9	48,67	6,91	
PASAT 2	APOE 4 -	47	49,02	5,84	,097	62	42,40	7,92	,842
	APOE 4 +	12	45,17	8,14		9	43,11	6,86	
T@M	APOE 4 -	47	47,72	2,47	,095	62	44,65	2,59	,304
	APOE 4 +	12	46,08	3,05		9	45,56	2,60	
Memoria Inmediata	APOE 4 -	47	9,83	,433	,164	62	9,871	,461	,333
	APOE 4 +	12	9,66	,492		9	10,000	,000	
Memoria Remota Semántica	APOE 4 -	47	14,80	,770	,801	62	14,935	,247	,612
	APOE 4 +	12	14,91	,288		9	14,889	,333	
Memoria Evocación Libre	APOE 4 -	47	8,68	1,616	,073	62	6,8065	1,687	,224
	APOE 4 +	12	7,66	1,969		9	7,5556	1,509	
<b>Memoria de Evocación con Pistas</b>	APOE 4 -	47	9,34	,814	<b>,044</b>	62	8,0806	1,163	,857
	APOE 4 +	12	8,58	1,240		9	8,1111	1,364	
<b>MMSE</b>	APOE 4 -	47	29,36	,870	<b>,039</b>	62	29,15	1,02	,489
	APOE 4 +	12	28,75	1,05		9	29,44	,726	
Retención	APOE 4 -	47	2,979	,145	,293	62	2,968	,178	,587
	APOE 4 +	12	2,917	,288		9	3,000	,000	
Atención y Calculo	APOE 4 -	47	5,000	,0000(a)	--	62	4,984	,1270	,703
	APOE 4 +	12	5,000	,0000(a)		9	5,000	,0000	
<b>Recuerdo</b>	APOE 4 -	47	2,447	,7165	<b>,043</b>	62	2,274	,8132	,591
	APOE 4 +	12	2,000	,7385		9	2,444	,7265	
Lenguaje	APOE 4 -	47	8,957	,2040	,130	62	8,919	,2745	,380
	APOE 4 +	12	8,833	,3892		9	9,000	,0000	

### 5.2.2.- Función Cognitiva y relación con el nivel de Actividad Física

El GMA de la cohorte de menor edad presenta puntuación más alta en el test T@M ( $p=0,022$ ), Sub-test de Memoria de evocación con pistas ( $p=0,012$ ), que el GA y GS (Tabla 25).

**TABLA 25: Valores Medios de T@M y MMSE en ≤64 años según el nivel de AF**

Test	Grupo de AF	n	Media	Des.típica	Mínimo	Máximo	p valor
T@M	GMA	37	48,05	2,17	42	50	<b>,022</b>
	GA	13	46,92	3,01	40	50	
	GS	10	45,60	2,98	41	50	
Memoria Inmediata	GMA	37	9,83	,441	8,0	10,0	<b>,664</b>
	GA	13	9,76	,438	9,0	10,0	
	GS	10	9,70	,483	9,0	10,0	
Memoria Remota Semántica	GMA	37	14,78	,854	10,0	15,0	<b>,785</b>
	GA	13	14,92	,277	14,0	15,0	
	GS	10	14,90	,316	14,0	15,0	
Memoria Evocación Libre	GMA	37	8,729	1,726	2,00	10,00	<b>,130</b>
	GA	13	8,538	1,198	7,00	10,00	
	GS	10	7,500	2,013	4,00	10,00	
Memoria de Evocación con Pistas	GMA	37	9,459	,730	7,00	10,00	<b>,012</b>
	GA	13	9,000	1,080	7,00	10,00	
	GS	10	8,400	1,074	7,00	10,00	
MMSE	GMA	37	29,4	,767	27	30	<b>,052</b>
	GA	13	29,0	1,03	27	30	
	GS	10	28,7	1,16	27	30	
Retención	GMA	37	2,97	,164	2,0	3,0	<b>,405</b>
	GA	13	3,0	,00	3,0	3,0	
	GS	10	2,9	,316	2,0	3,0	
Recuerdo	GMA	37	2,5	,650	,0	3,0	<b>,110</b>
	GA	13	2,2	,832	1,0	3,0	
	GS	10	2,0	,816	1,0	3,0	
Lenguaje	GMA	37	8,9	,164	8,0	9,0	<b>,154</b>
	GA	13	8,9	,277	8,0	9,0	
	GS	10	8,8	,421	8,0	9,0	

El GA presenta una puntuación más alta para la atención mantenida y cálculo medida mediante el test PASAT 1 que el GMA y GS (Tabla 26).

**TABLA 26: Valores Medios de TMT A y B, PASAT 1 y 2 en ≤64 años según el nivel de AF**

Test	Grupo de AF	n	Media	Des.típica	Mínimo	Máximo	p valor
TMT A	GMA	37	0:00:26,73	0:00:07,58	0:00:15,52	0:00:50,41	<b>,847</b>
	GA	13	0:00:26,55	0:00:14,65	0:00:13,30	0:01:09,84	
	GS	10	0:00:28,59	0:00:08,00	0:00:18,97	0:00:42,73	
TMT B	Muy Activos	37	0:00:55,89	0:00:20,44	0:00:25,42	0:01:58,72	<b>,136</b>
	Activos	13	0:00:48,90	0:00:23,49	0:00:28,00	0:01:45,81	
	Sedentarios	10	0:01:06,75	0:00:19,12	0:00:29,95	0:01:30,06	
PASAT 1	Muy Activos	37	52,97	4,96	40	60	<b>,044</b>
	Activos	13	53,85	5,30	43	60	
	Sedentarios	10	48,40	7,38	41	60	
PASAT 2	Muy Activos	37	48,62	5,42	35	58	<b>,096</b>
	Activos	13	50,15	7,29	30	60	
	Sedentarios	10	44,50	7,87	31	60	

La Tabla 27 muestra los valores obtenidos en los test de función cognitiva en la cohorte de mayor edad según el nivel de AF de los sujetos. El GMA presenta una mejor puntuación en el sub-test de memoria de evocación con pistas ( $p=0,004$ ). El GA obtiene una mejor puntuación para la Memoria inmediata ( $p=0,021$ ), MMSE ( $p=0,012$ ), Retención ( $p=0,031$ ) y Recuerdo ( $p=0,020$ ). Estas diferencias son estadísticamente significativas entre los grupos de AF.

**TABLA 27: Valores Medios de T@M y MMSE en  $\geq 65$  años según el nivel de AF**

Test	Grupo de AF	n	Media	Des.típica	Mín.	Máx.	p valor
T@M	GMA	37	45,63	2,91	39	50	,249
	GA	13	44,34	2,51	40	49	
	GS	10	44,88	2,36	40	48	
<b>Memoria Inmediata</b>	GMA	37	9,62	,80	7,0	10,0	<b>,021</b>
	GA	13	9,94	,22	9,0	10,0	
	GS	10	10,0	,00	10,0	10,0	
Memoria de Orientación temporal	GMA	37	5,0	,00	5,0	5,0	,204
	GA	13	5,0	,00	5,0	5,0	
	GS	10	4,94	,25	4,0	5,0	
Memoria Remota Semántica	GMA	37	14,93	,25	14,0	15,0	,372
	GA	13	14,89	,31	14,0	15,0	
	GS	10	15,0	,00	15,0	15,0	
Memoria Evocación Libre	GMA	37	7,56	1,86	2,00	10,00	,202
	GA	13	6,71	1,64	4,00	10,00	
	GS	10	6,70	1,49	4,00	9,00	
<b>Memoria de Evocación con Pistas</b>	GMA	37	8,87	,88	7,00	10,00	<b>,004</b>
	GA	13	7,73	1,20	5,00	10,00	
	GS	10	8,11	1,05	6,00	10,00	
<b>MMSE</b>	GMA	37	28,56	1,20	26	30	<b>,012</b>
	GA	13	29,42	,79	27	30	
	GS	10	29,24	,97	27	30	
<b>Retención</b>	GMA	37	2,973	,16	2,0	3,0	<b>,031</b>
	GA	13	3,000	,0	3,0	3,0	
	GS	10	2,900	,31	2,0	3,0	
Atención y Calculo	GMA	37	5,000	,0	5,0	5,0	,654
	GA	13	4,974	,16	4,0	5,0	
	GS	10	5,000	,0	5,0	5,0	
<b>Recuerdo</b>	GMA	37	1,875	,71	1,0	3,0	<b>,020</b>
	GA	13	2,500	,68	1,0	3,0	
	GS	10	2,235	,97	,0	3,0	
Lenguaje	GMA	37	8,813	,40	8,0	9,0	,092
	GA	13	8,947	,22	8,0	9,0	
	GS	10	9,000	,0	9,0	9,0	

**TABLA 28: Valores Medios de TMT A y B, PASAT 1 y 2 en  $\geq 64$  años según el nivel de AF**

Test	Grupo de AF	n	Media	Des.típica	Mínimo	Máximo	p valor
TMT A	GMA	16	0:00:35,24	0:00:09,930	0:00:20,25	0:00:56,05	,522
	GA	38	0:00:36,78	0:00:16,551	0:00:17,78	0:01:45,05	
	GS	17	0:00:32,13	0:00:09,713	0:00:17,30	0:00:56,48	
TMT B	Muy Activos	16	0:01:03,85	0:00:16,026	0:00:37,02	0:01:37,22	,254
	Activos	38	0:01:02,46	0:00:21,081	0:00:33,52	0:02:07,55	
	Sedentarios	17	0:01:12,20	0:00:21,798	0:00:44,66	0:02:09,76	
PASAT 1	Muy Activos	16	47,88	13,094	4	60	,543
	Activos	38	49,21	6,444	36	59	
	Sedentarios	17	46,53	6,709	34	55	
PASAT 2	Muy Activos	16	43,25	12,751	0	54	,413
	Activos	38	43,16	5,707	34	57	
	Sedentarios	17	40,29	5,382	28	46	

### 5.3.- Biomarcadores Beta-Amiloides a nivel plasmático

A continuación describimos la distribución de las proteínas A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 libre y total en plasma y la fracción unida calculada de cada biomarcador.

Tres muestras que fueron recogidas en un mismo día, no se pudieron analizar ya que llegaron al laboratorio parcial o completamente hemolizadas y no han podido ser incluidas en el estudio. Al tratarse de tres muestras recibidas el mismo día, parece que pudo haber algún problema durante su extracción, manipulación o transporte, además, otra muestra con escaso volumen solo permitió obtener el péptido total en plasma.

El nivel medio de las proteínas A $\beta$  en el total de la muestra es el siguiente:

	A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17libre en plasma, fg/ml	A $\beta$ 17total en plasma, fg/ml	A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml
Media	95,50	227,30	129,28	10,60	30,74	20,08	2296,65	4626,77	2369,26
Desv. típ.	21,95	60,92	42,70	3,97	13,56	11,22	1116,45	3234,93	2436,11
Mínimo	49,61	113,90	,00	,00	13,01	,00	,00	,00	,00
Máximo	201,0	521,18	306,75	30,12	149,13	119,01	10183,41	34012,21	23828,80

#### 5.3.1.- Distribución de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en relación con la edad.

La Tabla 29 muestra la distribución de las proteínas A $\beta$  en el plasma de los hombres de la muestra y encontramos que:

1. El péptido A $\beta$  40 libre, A $\beta$  40 total ( $p=0,002$ ) y unido ( $p=0,003$ ) en plasma es más abundante en el grupo de mayor edad.
2. El péptido A $\beta$  42 libre, A $\beta$  42 total y A $\beta$  42 unido en plasma es más abundante en el grupo de mayor edad aunque estas diferencias son pequeñas y no son significativas.
3. El péptido A $\beta$  17 libre en plasma es más abundante en el grupo de menor edad mientras que A $\beta$  17 total y A $\beta$  17 unido en plasma es más abundante en el grupo de mayor edad aunque estas diferencias son pequeñas y no son significativas.
4. El ratio A $\beta$  40libre/AB40 total es mayor en el grupo de menor edad ( $p=0,004$ ).
5. Los ratios A $\beta$  42libre/AB40 libre, A $\beta$  17 libre/ A $\beta$  40 libre, A $\beta$  17total/A $\beta$  40 total, A $\beta$  17libre/ A $\beta$  42 libre y A $\beta$  17total/A $\beta$  42 total son mayores en el grupo de hombres de menor edad pero las diferencias no son significativas.

**TABLA 29: Niveles Medios de los Biomarcadores A $\beta$  en  $\leq 64$  años y  $\geq 65$  años**

		N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.	p valor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	$\leq 64$ años	57	92,59	17,62	49,6	139,6	,179
	$\geq 65$ años	70	97,87	24,81	53,7	201,0	
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	$\leq 64$ años	57	210,02	39,75	145,2	329,7	<b>,002</b>
	$\geq 65$ años	70	241,38	71,03	113,9	521,1	
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	$\leq 64$ años	57	117,42	29,66	66,8	210,9	<b>,003</b>
	$\geq 65$ años	70	138,93	49,03	,0	306,7	
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	$\leq 64$ años	56	10,47	2,85	3,4	17,2	,733
	$\geq 65$ años	70	10,71	4,69	,0	30,1	
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	$\leq 64$ años	57	28,88	8,35	14,5	75,2	,163
	$\geq 65$ años	70	32,26	16,55	13,0	149,1	
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	$\leq 64$ años	56	18,54	7,39	4,0	59,01	,169
	$\geq 65$ años	70	21,31	13,45	,00	119,01	
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	$\leq 64$ años	56	2333,45	683,74	563,2	4521,0	,742
	$\geq 65$ años	70	2267,21	1372,39	,0	10183,4	
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	$\leq 64$ años	57	4297,80	1732,92	1955,4	10314,1	,303
	$\geq 65$ años	70	4894,64	4063,28	,0	34012,2	
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	$\leq 64$ años	54	2070,21	1486,38	,00	6533,1	,231
	$\geq 65$ años	70	2599,95	2959,41	,00	23828,8	
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total	$\leq 64$ años	57	,44	,064	,3	,63	<b>,004</b>
	$\geq 65$ años	70	,40	,077	,0	,55	
$\leq 64$ años 42libre/A $\beta$ 42 total	$\leq 64$ años	56	,372	,101	,15	,72	,052
	$\geq 65$ años	70	,339	,088	,00	,54	
A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17total	$\leq 64$ años	54	,531	,203	,00	,95	,077
	$\geq 65$ años	70	,468	,185	,00	,93	
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40 libre	$\leq 64$ años	56	,114	,030	,05	,25	,189
	$\geq 65$ años	70	,106	,036	,00	,25	
A $\beta$ 42total/A $\beta$ 40 total	$\leq 64$ años	57	,140	,034	,08	,24	,411
	$\geq 65$ años	70	,134	,044	,08	,40	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	$\leq 64$ años	56	,025	,009	,01	,07	,086
	$\geq 65$ años	70	,022	,010	,00	,08	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	$\leq 64$ años	57	,020	,0091	,01	,05	,632
	$\geq 65$ años	70	,019	,0125	,00	,09	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	$\leq 64$ años	56	,229	,0764	,11	,68	,123
	$\geq 65$ años	70	,208	,0726	,00	,49	
A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total	$\leq 64$ años	57	,150	,0463	,08	,27	,566
	$\geq 65$ años	70	,145	,0487	,00	,28	

### 5.3.2.- Distribución de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en relación con el nivel de AF

#### 5.3.2.1.- Distribución de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en relación con el nivel de AF. Cohorte $\leq 64$ años

El grupo de menor edad presenta diferencias en los niveles de A $\beta$  40 libre en plasma ( $p=0,007$ ), A $\beta$  40 total en plasma ( $p=0,012$ ) y A $\beta$  42 total en plasma ( $p=0,025$ ) en función del nivel de AF (Tabla 30); es el GA quien presenta un menor depósito de A $\beta$  40 libre y A $\beta$  40 total y el GMA quien tiene un menor nivel de A $\beta$  42 total en plasma (Tabla 30).

**TABLA 30: Nivel medio de A $\beta$  en el grupo  $\leq 64$  años en función del nivel de AF**

		N	Media	Des.típica	Mín.	Máx.	p valor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	GMA	35	92,81	16,128	65,72	139,67	<b>,007</b>
	GA	12	81,74	16,439	49,61	109,10	
	GS	10	104,85	17,164	84,09	137,06	
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	GMA	35	208,80	34,860	161,57	319,43	<b>,012</b>
	GA	12	189,64	28,171	145,22	230,10	
	GS	10	238,75	52,904	179,02	329,70	
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	GMA	35	115,99	26,621	66,83	179,76	,110
	GA	12	107,90	19,396	71,55	132,90	
	GS	10	133,89	43,697	86,38	210,91	
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	GMA	34	10,45	2,966	3,43	17,21	,311
	GA	12	9,64	2,076	5,04	13,12	
	GS	10	11,52	3,202	7,42	16,22	
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	GMA	35	27,23	5,662	14,52	39,20	<b>,025</b>
	GA	12	28,42	5,006	21,63	39,37	
	GS	10	35,23	15,081	19,85	75,23	
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	GMA	34	16,94	5,04	4,00	27,48	,171
	GA	12	18,78	4,84	12,82	31,67	
	GS	10	23,70	13,14	12,44	59,01	
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	GMA	34	2385,87	687,662	962,73	4521,03	,494
	GA	12	2123,81	640,854	563,25	2951,59	
	GS	10	2406,78	739,014	1325,61	3463,99	
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	GMA	35	4195,57	1642,72	2309,01	10314,18	,714
	GA	12	4253,14	1676,09	2600,89	8367,52	
	GS	10	4709,23	2196,79	1955,48	9912,17	
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	GMA	32	1967,23	1300,40	,00	5793,15	,811
	GA	12	2151,29	1644,52	,00	6533,11	
	GS	10	2302,44	1942,69	304,15	6448,18	
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total	GMA	35	,448	,064	,32	,63	,717
	GA	12	,430	,062	,33	,52	
	GS	10	,449	,071	,34	,59	
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42 total	GMA	34	,39	,113	,15	,72	,248
	GA	12	,34	,072	,20	,44	
	GS	10	,34	,076	,22	,43	
A $\beta$ 17libre/A $\beta$ 17total	GMA	32	,546	,191	,00	,95	,306
	GA	12	,453	,212	,00	,76	
	GS	10	,575	,227	,27	,90	
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40 libre	GMA	34	,113	,035	,05	,25	,843
	GA	12	,119	,023	,09	,17	
	GS	10	,112	,023	,07	,15	
A $\beta$ 42total/A $\beta$ 40 total	GMA	35	,133	,032	,08	,21	,156
	GA	12	,154	,033	,11	,21	
	GS	10	,147	,040	,10	,24	
A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	34	,026	,011	,01	,07	,459
	GA	12	,025	,006	,01	,03	
	GS	10	,022	,007	,01	,03	
A $\beta$ 17total/ A $\beta$ 40 total	GMA	35	,020	,009	,01	,05	,798
	GA	12	,021	,008	,01	,04	
	GS	10	,019	,008	,01	,03	
A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 42 libre	GMA	34	,240	,090	,15	,68	,420
	GA	12	,216	,050	,11	,30	
	GS	10	,208	,033	,15	,28	
A $\beta$ 17total/A $\beta$ 42 total	GMA	35	,154	,045	,08	,27	,440
	GA	12	,152	,055	,08	,25	
	GS	10	,133	,036	,09	,20	

Las diferencias intragrupos las encontramos en:

1. A $\beta$  40 libre en plasma entre el GS y GA (p=0,005),
2. A $\beta$  40 total en plasma entre el GS y GA (p=0,010)
3. A $\beta$  42 total en plasma entre el GS y GMA (p=0,021).

### 5.3.2.2.- Distribución de los Biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en relación con el nivel de AF. Cohorte $\geq 65$ años

La Tabla 31 describe los valores de los biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 en el plasma de la cohorte de mayor edad en función del nivel de AF. Encontramos diferencias en el ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total entre el GA y GMA (p=0,010).

**TABLA 31: Nivel medio de Biomarcadores A $\beta$  en  $\geq 65$  años en función del nivel de AF**

		N	Media	Des. típica	Mín.	Máx.	P valor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	Muy Activos	15	99,42	21,30	62,42	136,11	,606
	Activos	38	95,27	26,78	53,74	201,00	
	Sedentarios	17	102,32	23,65	60,34	165,56	
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	Muy Activos	15	228,10	66,04	113,90	359,09	,721
	Activos	38	245,38	75,95	157,24	521,18	
	Sedentarios	17	244,15	66,28	164,22	472,31	
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	Muy Activos	15	128,68	51,16	51,48	222,98	,665
	Activos	38	141,68	50,19	,00	294,25	
	Sedentarios	17	141,82	46,14	103,89	306,75	
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	Muy Activos	15	10,95	4,31	5,24	19,14	,971
	Activos	38	10,69	5,45	,00	30,12	
	Sedentarios	17	10,55	3,15	6,74	17,09	
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	Muy Activos	15	30,45	10,27	13,01	51,25	,868
	Activos	38	33,12	21,07	13,37	149,13	
	Sedentarios	17	31,94	7,51	22,75	51,98	
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	Muy Activos	15	19,49	7,65	5,93	32,16	,833
	Activos	38	22,00	17,33	,00	119,01	
	Sedentarios	17	21,38	5,53	15,03	35,35	
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	Muy Activos	15	2157,22	940,81	896,03	4435,17	,840
	Activos	38	2237,19	1694,37	,00	10183,41	
	Sedentarios	17	2431,34	816,63	1030,86	4630,09	
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	Muy Activos	15	4393,78	2265,48	,00	8906,10	,867
	Activos	38	5053,21	5180,97	1301,95	34012,21	
	Sedentarios	17	4982,15	2081,65	2162,35	9413,21	
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	Muy Activos	15	2296,29	1692,16	,00	6187,74	,886
	Activos	38	2741,81	3734,80	,00	23828,80	
	Sedentarios	17	2550,80	1694,34	222,73	6641,22	
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total	Muy Activos	15	,45	,078	,32	,55	<b>,008</b>
	Activos	38	,38	,080	,00	,52	
	Sedentarios	17	,42	,044	,35	,49	
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42 total	Muy Activos	15	,368	,104	,21	,54	,349
	Activos	38	,331	,091	,00	,50	
	Sedentarios	17	,330	,061	,20	,46	
A $\beta$ 17libre/A $\beta$ 17total	Muy Activos	15	,471	,202	,00	,71	,256
	Activos	38	,440	,177	,00	,83	
	Sedentarios	17	,530	,183	,28	,93	
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40 libre	Muy Activos	15	,109	,036	,06	,18	,924
	Activos	38	,106	,041	,00	,25	
	Sedentarios	17	,104	,022	,08	,16	
A $\beta$ 42total/A $\beta$ 40 total	Muy Activos	15	,134	,039	,09	,25	,999
	Activos	38	,134	,052	,08	,40	
	Sedentarios	17	,134	,025	,10	,18	
A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 40 libre	Muy Activos	15	,021	,008	,01	,04	,846
	Activos	38	,022	,013	,00	,08	
	Sedentarios	17	,023	,007	,01	,03	
A $\beta$ 17total/ A $\beta$ 40 total	Muy Activos	15	,018	,011	,00	,05	,911
	Activos	38	,019	,014	,01	,09	
	Sedentarios	17	,020	,009	,01	,04	
A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 42 libre	Muy Activos	15	,198	,039	,13	,27	,319
	Activos	38	,202	,088	,00	,49	
	Sedentarios	17	,231	,051	,13	,34	
A $\beta$ 17total/A $\beta$ 42 total	Muy Activos	15	,138	,055	,00	,24	,613
	Activos	38	,143	,046	,05	,28	
	Sedentarios	17	,154	,049	,08	,26	

#### 5.4.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y su relación con el Genotipo APOE- $\epsilon$ 4

En la Tabla n° 32 podemos observar los valores medios de los biomarcadores beta-amiloides en función del genotipo heredado.

**TABLA 32: Distribución de biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 (no paramétricos) en función del Genotipo**

GENOTIPO		A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ B40 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml
E2/E3 N=15	Mediana	92,35	222,01	128,59	9,85	28,34	17,33	2179,56	4108,93	1923,72
	Per 25	82,74	185,31	105,75	9,23	24,51	15,69	1705,09	2821,38	1004,79
	Per 75	111,2	250,01	144,20	11,28	33,01	23,71	2563,88	5236,32	2922,49
E3/E3 N=91	Mediana	93,08	210,30	122,59	10,22	28,65	18,87	2195,42	4145,22	2022,2650
	Per 25	79,46	180,60	102,71	8,15	25,37	15,49	1605,09	3099,58	1157,11
	Per 75	106,62	251,87	145,24	12,26	34,42	22,23	2772,10	5347,95	3136,12
E3/E4 N=19	Mediana	96,90	216,07	128,56	9,70	27,24	18,30	2420,06	4245,30	1917,39
	Per 25	89,01	196,22	88,65	8,59	25,75	14,83	1664,03	3265,09	1367,07
	Per 75	109,82	318,23	179,76	13,12	33,97	24,30	2787,77	5119,21	2586,12
E2/E4 N=1	Valor	85,02	231,61	146,58	13,46	28,10	14,64	2076,15	4290,69	2214,54
E4/E4 N=1	Valor	106,47	258,78	152,31	9,70	26,76	17,06	1948,00	5102,10	3154,09

**TABLA 32 (continuación): Distribución de los ratios de los biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 (paramétricos) en función del Genotipo**

GENOTIPO		A $\beta$ 40libre/ A $\beta$ 40 total	A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 42 total	A $\beta$ AB17 libre/ A $\beta$ 17total	A $\beta$ 42libre / A $\beta$ 40 libre	A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40 total	A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 42total
E2/E3 N=15	Media	,427	,360	,541	,109	,130	,022	,018	,218	,141
	Desv. típ.	,051	,075	,166	,021	,029	,0059	,0077	,0742	,0447
	Mínimo	,35	,25	,27	,08	,08	,01	,01	,14	,08
	Máximo	,53	,55	,93	,14	,18	,03	,03	,42	,21
E3/E3 N=91	Media	,422	,351	,489	,110	,139	,024	,020	,218	,149
	Desv. típ.	,078	,099	,203	,037	,042	,0118	,0124	,0797	,0513
	Mínimo	,00	,00	,00	,00	,08	,00	,00	,00	,00
	Máximo	,63	,72	,95	,25	,40	,08	,09	,68	,28
E3/E4 N=19	Media	,432	,352	,498	,105	,132	,021	,018	,219	,141
	Desv. típ.	,075	,090	,186	,024	,037	,0061	,0065	,0507	,0297
	Mínimo	,31	,22	,00	,06	,08	,01	,01	,13	,09
	Máximo	,59	,55	,84	,15	,24	,03	,03	,32	,22
E2/E4 N=1	Valor	,370	,480	,480	,160	,120	,020	,020	,150	,150
E4/E4 N=1	Valor	,410	,360	,380	,090	,100	,020	,020	,200	,190

Comparamos en la tabla 33 los valores medios de los biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 en plasma en los hombres que heredan al menos un alelo APOE4, es decir que son APOE-4

portadores, con los que no lo heredan y no encontramos diferencias en los valores medios.; observamos que los APOE-4 portadores presentan cifras más altas de A $\beta$  40 y A $\beta$  42 libre, total y unido y más bajas de A $\beta$  17 libre, total y unido aunque las diferencias no son significativas.

**TABLA 33 : Distribución de los biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma en función los hombres APOE4 portadores y no portadores y diferencias entre los valores medios**

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	pvalor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	APOE 4 -	106	94,4523	22,43715	49,61	201,00	,226
	APOE 4 +	21	100,8233	18,93736	75,77	148,73	
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	APOE 4 -	106	224,1735	58,94406	113,90	521,18	,194
	APOE 4 +	21	243,1390	69,46313	161,08	442,98	
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	APOE 4 -	106	126,7015	39,45064	,00	306,75	,126
	APOE 4 +	21	142,3152	55,70478	75,74	294,25	
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	APOE 4 -	106	10,5848	4,18265	,00	30,12	,872
	APOE 4 +	20	10,7420	2,67341	7,60	16,22	
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	APOE 4 -	106	30,7100	13,92274	13,01	149,13	,942
	APOE 4 +	21	30,9467	11,87433	16,88	75,23	
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	APOE 4 -	106	19,9734	11,38811	,00	119,01	,796
	APOE 4 +	20	20,6840	10,55879	8,45	59,01	
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	APOE 4 -	106	2298,2318	1187,64865	,00	10183,41	,971
	APOE 4 +	20	2288,2725	636,74344	1030,86	3463,99	
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	APOE 4 -	106	4670,2699	3467,44148	,00	34012,21	,735
	APOE 4 +	21	4407,2300	1657,18337	2279,72	9912,17	
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	APOE 4 -	104	2404,9432	2595,82088	,00	23828,80	,712
	APOE 4 +	20	2183,7400	1359,16128	,00	6448,18	
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total	APOE 4 -	106	,4231	,07471	,00	,63	,759
	APOE 4 +	21	,4286	,07275	,31	,59	
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42 total	APOE 4 -	106	,3529	,09665	,00	,72	,795
	APOE 4 +	20	,3590	,08979	,22	,55	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 17total	APOE 4 -	104	,4967	,19935	,00	,95	,921
	APOE 4 +	20	,4920	,17799	,00	,84	
A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 40 libre	APOE 4 -	106	,1107	,03554	,00	,25	,706
	APOE 4 +	20	,1075	,02673	,06	,16	
A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40 total	APOE 4 -	106	,1383	,04077	,08	,40	,387
	APOE 4 +	21	,1300	,03592	,08	,24	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	APOE 4 -	106	,0242	,01120	,00	,08	,305
	APOE 4 +	20	,0215	,00587	,01	,03	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	APOE 4 -	106	,0202	,01187	,00	,09	,669
	APOE 4 +	21	,0190	,00625	,01	,03	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	APOE 4 -	106	,2183	,07866	,00	,68	,857
	APOE 4 +	20	,2150	,05052	,13	,32	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 42total	APOE 4 -	106	,1482	,05037	,00	,28	,700
	APOE 4 +	21	,1438	,03025	,09	,22	

La Tabla n° 34 muestra el nivel medio de biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 en plasma entre los hombres APOE4 portadores y no portadores en función del nivel de AF. Observamos que los

hombres muy activos suelen presentar cifras más bajas de A $\beta$  40 libre, total y unido, A $\beta$  42y A $\beta$  17 total y unido en plasma; esto se da en los dos genotipos, aunque las diferencias no alcancen significación estadística.

**TABLA 34: Nivel medio de Biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 en plasma entre los APOE4 portadores y no portadores en función del nivel de AF**

		APOE4 +			APOE4 -			
		N	Media	Des. típica	N	Media	Des. típica	p valor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	GMA	8	95,56	18,678	42	94,65	17,949	,896
	GA	7	104,65	24,036	43	89,96	25,080	,155
	GS	6	103,37	13,422	21	103,23	23,178	,989
			pvalor =,627			pvalor =,084		
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	GMA	8	218,99	50,0700	42	213,75	46,475	,774
	GA	7	279,95	94,201	43	224,20	65,201	,055
	GS	6	232,37	46,619	21	244,95	64,835	,663
			pvalor =,222			pvalor =,141		
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	GMA	8	123,43	36,062	42	119,10	36,023	,757
	GA	7	175,30	71,871	43	126,78	38,604	,127
	GS	6	129,00	45,675	21	141,71	44,976	,548
			pvalor =,157			pvalor =,100		
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	GMA	7	10,44	2,785	42	10,64	3,515	,887
	GA	7	10,42	2,425	43	10,44	5,170	,991
	GS	6	11,46	3,144	21	10,75	3,205	,635
			pvalor =,751			pvalor =,957		
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	GMA	8	25,85	5,347	42	28,64	7,689	,332
	GA	7	30,71	7,076	43	32,20	19,883	,846
	GS	6	38,01	19,032	21	31,77	7,1623	,464
			pvalor =,167			pvalor =,466		
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	GMA	7	16,05	5,343	42	18,00	6,115	,431
	GA	7	20,28	5,909	43	21,38	16,370	,862
	GS	6	26,55	16,611	21	21,01	5,278	,456
			pvalor =,208			pvalor =,355		
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	GMA	7	2191,78	563,63	42	2336,55	804,09	,650
	GA	7	2180,59	562,29	43	2214,76	1610,63	956
	GS	6	2526,46	826,25	21	2392,47	777,56	,716
			pvalor =,574			pvalor =,826		
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	GMA	8	3866,14	610,66	42	4329,10	1975,25	,517
	GA	7	4487,42	1397,33	43	4922,04	4920,94	,819
	GS	6	5035,11	2677,56	21	4837,05	1964,75	,842
			pvalor =,443			pvalor =,715		
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	GMA	7	1760,22	721,112	40	2126,86	1516,53	,536
	GA	7	2328,75	1198,01	43	2644,26	3585,09	,820
	GS	6	2508,65	2065,49	21	2444,58	1716,64	,939
			pvalor =,602			pvalor =,665		

Al comparar los valores de biomarcadores A $\beta$  en plasma en el grupo APOE-4 portador y en el grupo APOE-4 no portador teniendo en cuenta el nivel de AF, encontramos que el valor del ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total en los no portadores muestra diferencias significativas en función del nivel de AF (p=0,003). No encontramos diferencias en el grupo APOE-4 portadores (Tabla 35).

**TABLA 35: Nivel medio de Biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 en plasma entre los APOE4 portadores y no portadores en función del nivel de AF**

		APOE4 +			APOE4 -			p valor
		N	Media	Des. típica	N	Media	Des. típica	
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total	GMA	8	,445	,064	42	,449	,069	,858
	GA	7	,387	,056	43	,395	,082	,791
	GS	6	,455	,088	21	,425	,043	,268
		pvalor =,180			pvalor =,003			
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42 total	GMA	7	,402	,109	42	,380	,110	,627
	GA	7	,3443	,07115	43	,3328	,08969	,749
	GS	6	,325	,076	21	,338	,064	,667
		pvalor =,269			pvalor =,054			
A $\beta$ 17libre/A $\beta$ 17total	GMA	7	,561	,144	40	,516	,204	,577
	GA	7	,377	,179	43	,454	,185	,310
	GS	6	,545	,168	21	,547	,209	,982
		pvalor =,100			pvalor =,160			
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40 libre	GMA	7	,111	,030	42	,112	,036	,936
	GA	7	,101	,029	43	,110	,039	,548
	GS	6	,110	,021	21	,106	,023	,724
		pvalor =,774			pvalor =,797			
A $\beta$ 42total/A $\beta$ 40 total	GMA	8	,121	,021	42	,136	,035	,258
	GA	7	,115	,028	43	,142	,050	,178
	GS	6	,158	,046	21	,133	,025	,091
		pvalor =,062			pvalor =,627			
A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	7	,022	,004	42	,025	,011	,589
	GA	7	,020	,005	43	,0235	,012	,481
	GS	6	,021	,007	21	,0233	,007	,628
		pvalor =,682			pvalor =,723			
A $\beta$ 17total/ A $\beta$ 40 total	GMA	8	,018	,003	42	,0202	,011	,712
	GA	7	,017	,007	43	,0205	,013	,534
	GS	6	,021	,007	21	,0195	,009	,624
		pvalor =,445			pvalor =,957			
A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 42 libre	GMA	7	,214	,038	42	,2295	,085	,648
	GA	7	,214	,067	43	,2042	,082	,761
	GS	6	,216	,049	21	,2248	,047	,717
		pvalor =,996			pvalor =,307			
A $\beta$ 17total/A $\beta$ 42 total	GMA	8	,152	,029	42	,1488	,051	,847
	GA	7	,145	,035	43	,1460	,050	,987
	GS	6	,130	,022	21	,1514	,049	,322
		pvalor =,399			pvalor =,919			

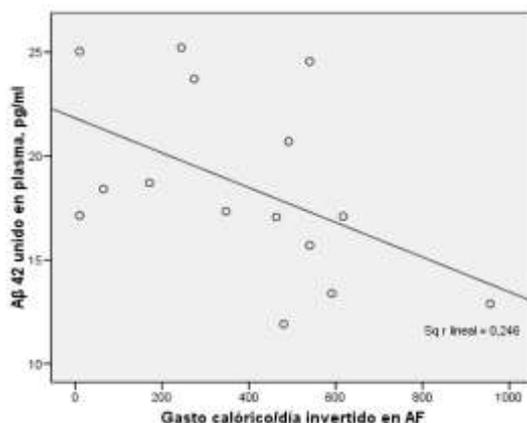
#### 5.4.1.- Biomarcadores A $\beta$ en el plasma de los Genotipos E2/E3, E3/E3 y los APOE- $\epsilon$ 4 portadores.

Los hombres que heredan el Genotipo E2/E3 presentan un ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total diferente en función del nivel de AF (Tabla 36) (p=0,019).

**TABLA 36 : Distribución de las proteínas A $\beta$  en plasma en hombres con Genotipo E2/E3 en función del nivel de AF y diferencias significativas entre grupos**

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	pvalor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	GMA	3	103,5767	20,62667	79,76	115,67	,405
	GA	8	90,2463	14,57927	71,99	111,20	
	GS	4	100,7250	17,21085	84,09	124,36	
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	GMA	3	221,3000	37,56266	184,42	259,51	,841
	GA	8	231,4163	45,69702	177,74	321,53	
	GS	4	217,5300	29,25338	185,31	255,11	
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	GMA	3	12,4300	3,48155	9,85	16,39	,218
	GA	8	9,5188	2,13748	5,57	12,96	
	GS	4	10,3100	1,61303	9,23	12,65	
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	GMA	3	28,0833	4,74065	22,73	31,75	,858
	GA	8	28,5888	6,12241	20,67	37,52	
	GS	4	30,1300	3,33028	27,24	34,29	
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	GMA	3	2118,1400	606,29564	1632,79	2797,76	,119
	GA	8	1958,4813	405,18038	1250,32	2345,25	
	GS	4	2596,6950	477,37769	1964,08	3104,04	
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	GMA	3	3414,8167	1209,91668	2659,04	4810,30	,303
	GA	8	3931,7125	1228,21857	2190,74	5938,34	
	GS	4	4878,2325	1282,05970	2977,51	5659,48	
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	GMA	3	117,7200	22,93306	104,30	144,20	,308
	GA	8	141,1713	34,18928	105,75	210,34	
	GS	4	116,8075	15,03739	101,23	130,74	
<b>A<math>\beta</math> 40libre/ A<math>\beta</math> 40 total</b>	GMA	3	,4667	,05508	,43	,53	<b>,019</b>
	GA	8	,3950	,03703	,35	,46	
	GS	4	,4625	,03403	,42	,49	
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	GMA	3	15,6533	4,37769	12,88	20,70	,453
	GA	8	19,0700	4,83017	11,90	25,22	
	GS	4	19,8200	3,54622	17,13	25,04	
A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 42 total	GMA	3	,4433	,10066	,35	,55	,095
	GA	8	,3375	,05946	,25	,42	
	GS	4	,3425	,05620	,27	,40	
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	GMA	2	1956,3400	1315,34589	1026,25	2886,43	,921
	GA	8	1973,2313	1208,50943	742,94	4360,99	
	GS	4	2281,5400	1466,86356	222,73	3695,41	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 17total	GMA	2	,5050	,14849	,40	,61	,865
	GA	8	,5313	,14427	,27	,76	
	GS	4	,5800	,24792	,35	,93	
A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	3	,1233	,02887	,09	,14	,473
	GA	8	,1063	,01923	,08	,14	
	GS	4	,1050	,02082	,08	,13	
A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40 total	GMA	3	,1267	,03786	,10	,17	,782
	GA	8	,1275	,03240	,08	,18	
	GS	4	,1400	,02000	,11	,15	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	3	,0200	,00000	,02	,02	,576
	GA	8	,0225	,00707	,01	,03	
	GS	4	,0250	,00577	,02	,03	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	GMA	3	,0133	,00577	,01	,02	,312
	GA	8	,0175	,00707	,01	,03	
	GS	4	,0225	,00957	,01	,03	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	GMA	3	,1733	,02517	,15	,20	,381
	GA	8	,2175	,08779	,14	,42	
	GS	4	,2550	,05916	,21	,34	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 42total	GMA	3	,1267	,07234	,08	,21	,618
	GA	8	,1375	,03370	,10	,19	
	GS	4	,1600	,04967	,09	,20	

En los hombres que heredan el Genotipo E2/E3 encontramos una correlación negativa entre A $\beta$  42 unido en plasma y el gasto calórico/día invertido en la práctica de AF ( $r=-,540$   $p=0,038$ ).



**FIGURA 4:** Relación entre el nivel de A $\beta$  42 unido en plasma y el gasto calórico diario invertido en la práctica de AF ( $r=-,540$   $p=0,038$ ).

Los hombres que heredan el Genotipo E3/E3 presentan un ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total diferente en función del nivel de AF, ( $p=0,013$ ) (Tabla n° 37).

**TABLA 37: Distribución de las proteínas A $\beta$  en plasma en hombres con Genotipo E3/E3 en función del nivel de AF y diferencias significativas entre grupos**

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	pvalor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	GMA	39	93,9649	17,84574	62,42	136,11	,130
	GA	35	89,9051	27,07854	49,61	201,00	
	GS	17	103,8253	24,78006	60,34	165,56	
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	GMA	39	213,1749	47,44914	113,90	359,09	,102
	GA	35	222,5534	69,32974	145,22	521,18	
	GS	17	251,4029	69,72783	164,22	472,31	
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	GMA	39	10,5023	3,52513	3,43	19,14	,961
	GA	35	10,6589	5,64266	,00	30,12	
	GS	17	10,8624	3,50690	6,74	17,09	
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	GMA	39	28,6885	7,91085	13,01	51,25	,433
	GA	35	33,0360	21,83695	13,37	149,13	
	GS	17	32,1571	7,82388	19,85	51,98	
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	GMA	39	2353,3613	821,09995	896,03	4521,03	,961
	GA	35	2273,3480	1775,31867	,00	10183,41	
	GS	17	2344,4265	836,74839	1166,27	4630,09	
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	GMA	39	4399,4400	2015,32563	,00	10314,18	,689
	GA	35	5148,4031	5414,74421	1301,95	34012,21	
	GS	17	4827,3682	2125,23020	1955,48	9413,21	
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	GMA	39	119,2115	37,04493	51,48	222,98	,050
	GA	35	123,5014	39,24982	,00	252,15	
	GS	17	147,5765	47,90261	92,40	306,75	
<b>A<math>\beta</math> 40libre/ A<math>\beta</math> 40 total</b>	GMA	39	,4485	,07095	,32	,63	<b>,013</b>
	GA	35	,3960	,09037	,00	,52	
	GS	17	,4171	,04210	,35	,48,390	
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	GMA	39	18,1864	6,23498	4,00	32,16	,390
	GA	35	21,9169	18,01892	,00	119,01	
	GS	17	21,2953	5,65971	12,44	35,35	
A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 42 total	GMA	39	,3759	,11144	,15	,72	,134
	GA	35	,3317	,09593	,00	,50	
	GS	17	,3376	,06815	,20	,46	
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	GMA	38	2135,8392	1541,35738	,00	6187,74	,595
	GA	35	2797,6420	3930,17358	,00	23828,80	
	GS	17	2482,9435	1808,84534	304,15	6641,22	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 17total	GMA	38	,5166	,20852	,00	,95	,132
	GA	35	,4366	,19060	,00	,83	
	GS	17	,5394	,20720	,27	,90	
A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	39	,1118	,03734	,05	,25	,868
	GA	35	,1120	,04317	,00	,25	
	GS	17	,1065	,02448	,07	,16	

**TABLA 37 (continuación): Distribución de las proteínas A $\beta$  en plasma en hombres con Genotipo E3/E3 en función del nivel de AF y diferencias significativas entre grupos**

A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40 total	GMA	39	,1369	,03570	,08	,25	,452
	GA	35	,1463	,05391	,08	,40	
	GS	17	,1318	,02675	,10	,18	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	39	,0256	,01165	,01	,07	,674
	GA	35	,0237	,01374	,00	,08	
	GS	17	,0229	,00772	,01	,03	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	GMA	39	,0208	,01133	,00	,05	,814
	GA	35	,0211	,01471	,01	,09	
	GS	17	,0188	,00993	,01	,04	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	GMA	39	,2338	,08744	,13	,68	,214
	GA	35	,2011	,08274	,00	,49	
	GS	17	,2176	,04294	,15	,29	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 42total	GMA	39	,1505	,05099	,00	,27	,979
	GA	35	,1480	,05329	,05	,28	
	GS	17	,1494	,05129	,08	,26	

Al haber sólo un hombre que hereda el Genotipo E4/E4, no podemos buscar diferencias en función del nivel de AF, por lo que unimos a todos los hombres que heredan un alelo APOE-4. No se observan diferencias entre los biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 (Tabla 38).

**TABLA 38 : Distribución de las proteínas A $\beta$  en plasma en hombres con al menos un alelo E4 en función del nivel de AF y diferencias significativas entre grupos**

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	pvalor
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	GMA	8	95,5625	18,67871	82,23	139,67	,627
	GA	7	104,6500	24,03653	75,77	148,73	
	GS	6	103,3733	13,42202	89,01	125,04	
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	GMA	8	218,9988	50,07006	165,26	319,43	,222
	GA	7	279,9514	94,20182	161,08	442,98	
	GS	6	232,3783	46,61908	185,55	318,23	
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	GMA	7	10,4400	2,78513	7,60	14,94	,751
	GA	7	10,4229	2,42547	8,28	14,83	
	GS	6	11,4667	3,14497	7,78	16,22,167	
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	GMA	8	25,8500	5,34778	16,88	33,84	,167
	GA	7	30,7114	7,07674	25,75	43,75	
	GS	6	38,0167	19,03270	22,85	75,23	
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	GMA	7	2191,7886	563,63984	1590,51	3233,78	,574
	GA	7	2180,5943	562,29466	1292,19	2886,74	
	GS	6	2526,4617	826,25423	1030,86	3463,99	
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	GMA	8	3866,1450	610,66237	3006,35	4620,83	,443
	GA	7	4487,4229	1397,33631	2279,72	6409,76	
	GS	6	5035,1183	2677,56678	2448,46	9912,17	
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	GMA	8	123,4338	36,06276	75,74	179,76	,157
	GA	7	175,3029	71,87140	85,31	294,25	
	GS	6	129,0050	45,67597	86,38	210,91	
A $\beta$ 40libre/ A $\beta$ 40 total	GMA	8	,4450	,06459	,37	,54	,180
	GA	7	,3871	,05619	,31	,47	
	GS	6	,4550	,08871	,34	,59	
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	GMA	7	16,0529	5,34357	8,45	22,96	,208
	GA	7	20,2871	5,90984	13,89	28,92	
	GS	6	26,5500	16,61143	15,06	59,01	
A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 42 total	GMA	7	,4029	,10935	,25	,55	,269
	GA	7	,3443	,07115	,24	,48	
	GS	6	,3250	,07635	,22	,42	
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	GMA	7	1760,2214	721,11297	740,70	3006,51	,602
	GA	7	2328,7586	1198,01297	,00	3523,02	
	GS	6	2508,6567	2065,49852	443,73	6448,18	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 17total	GMA	7	,5614	,14404	,35	,75	,100
	GA	7	,3771	,17942	,00	,56	
	GS	6	,5450	,16814	,35	,84	
A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	7	,1114	,03078	,08	,16	,774
	GA	7	,1014	,02911	,06	,15	
	GS	6	,1100	,02191	,09	,15	
A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40 total	GMA	8	,1213	,02167	,08	,15	,062
	GA	7	,1157	,02878	,08	,16	
	GS	6	,1583	,04622	,11	,24	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	GMA	7	,0229	,00488	,02	,03	,682
	GA	7	,0200	,00577	,01	,03	
	GS	6	,0217	,00753	,01	,03	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	GMA	8	,0188	,00354	,01	,02	,445
	GA	7	,0171	,00756	,01	,03	
	GS	6	,0217	,00753	,01	,03	
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	GMA	7	,2143	,03867	,15	,26	,996
	GA	7	,2143	,06729	,16	,32	
	GS	6	,2167	,04967	,13	,28	
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 42total	GMA	8	,1525	,02964	,13	,22	,399
	GA	7	,1457	,03599	,09	,19	
	GS	6	,1300	,02280	,10	,16	

## 5.5.- Correlaciones

### 5.5.1.- Biomarcadores Aβ y relación con la Función Cognitiva. Correlaciones

#### 5.5.1.1.- Biomarcadores Aβ 40 y relación con la Función Cognitiva.

La Tabla 39 presenta la correlación entre el péptido Aβ40 y los test de función cognitiva en el total de la población. Encontramos una fuerte correlación con la velocidad de procesamiento de la información, atención mantenida, cálculo, T@M y memoria de evocación con pistas.

**Tabla 39: Correlación entre Aβ 40 y los Test de función cognitiva en el total de la población**

		TMT A	TMT B	PAS AT 1	PAS AT 2	T@M	M. Inmediata	M. Orientación	M. Memoria	M. Evocación Libre	M. Evocación Pistas	MMS E	Retención	Atención	Recuerdo	Lenguaje
Aβ 40 libre en plasma, pg/ml	Cor Sp Sig	,131 ,141	,173 ,052	-,256 (**) ,004	-,240 (**) ,007	-,163 ,067	-,041 ,646	,012 ,892	,015 ,863	-,145 ,105	-,106 ,236	-,121 ,174	-,150 ,092	,095 ,289	-,109 ,224	-,223 (*) ,012
Aβ 40 total en plasma, pg/ml	Cor Sp Sig	,237 (**) ,007	,271 (**) ,002	-,248 (**) ,005	-,243 (**) ,006	-,212 (*) ,016	,086 ,335	,051 ,569	,091 ,307	-,190 (*) ,032	-,231 (**) ,009	,014 ,872	,004 ,967	,134 ,134	,021 ,819	-,080 ,374
Aβ 40 unido en plasma, pg/ml	Cor Sp Sig	,233 (**) ,008	,236 (**) ,007	-,175 (*) ,050	-,208 (*) ,019	-,196 (*) ,028	,207 (*) ,020	,073 ,415	,123 ,170	-,189 (*) ,033	-,255 (**) ,004	,136 ,127	,113 ,205	,131 ,141	,115 ,200	,132 ,138

La Tabla 40 presenta la correlación entre el péptido Aβ 40 y la velocidad de procesamiento visual de la información medida a través del test TMT según el nivel de AF. En ≥65 años encontramos correlación positiva entre la velocidad de procesamiento visual de la información y velocidad psicomotora con todas las formas del péptido Aβ 40 en el GA.

**TABLA 40: Correlación entre Aβ 40 y TMT A-TMT B en función del Grupo de Edad y Nivel de AF**

		Edad ≤64 años						Edad ≥65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n=17	
		TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B
Aβ 40 Libre plasma	Cor. Sig.	-,253 ,142	-,272 ,114	,121 ,708	,178 ,580	-,028 ,939	,297 ,404	,026 ,928	-,031 ,914	,339 (*) ,040	,420 (*) ,010	-,575 (*) ,020	,132 ,615
Aβ 40 Total plasma	Cor. Sig.	,080 ,646	,028 ,875	,181 ,574	,389 ,211	-,295 ,408	,211 ,559	,203 ,468	,031 ,912	,418 (**) ,009	,490 (**) ,002	,102 ,696	,125 ,632
Aβ 40 Unido plasma	Cor. Sig.	,259 ,133	,201 ,247	,160 ,619	,414 ,181	-,346 ,327	,138 ,703	,251 ,366	,053 ,851	,526 (**) ,001	,507 (**) ,003	,146 ,575	,113 ,667

La Tabla 41 muestra la correlación entre Aβ 40 y la atención mantenida, atención dividida y cálculo, medida a través del PASAT en función del nivel de AF.

**TABLA 41: Correlación entre Aβ 40 y PASAT1-PASAT2 en función del Grupo de Edad y Nivel de AF**

		Edad ≤64 años						Edad ≥65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n=17	
		PAS AT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2	PAS AT 1	PASAT 2	PAS AT 1	PASAT 2
Aβ 40 Libre plasma	Cor. Sig.	-,055 ,753	,080 ,646	-,572 ,066	-,478 ,116	,247 ,492	-,186 ,608	-,132 ,638	-,112 ,691	-,197 ,235	-,074 ,657	-,351 ,167	-,358 ,173
Aβ 40 Total plasma	Cor. Sig.	-,175 ,316	-,159 ,360	-,480 ,115	-,198 ,537	,457 ,185	,293 ,411	,000 ,999	,068 ,810	-,224 ,176	-,056 ,737	-,424 ,090	-,559(*) ,025
Aβ 40 Unido plasma	Cor. Sig.	-,195 ,261	-,257 ,136	-,196 ,542	,117 ,718	,456 ,185	,428 ,217	,056 ,844	,134 ,633	-,255 ,122	-,343(*) ,035	-,430 ,085	-,590(*) ,016

La Tabla 42 muestra la correlación entre Aβ 40 y la memoria inmediata en el GA en la cohorte de mayor edad.

**Tabla 42: Correlación entre Aβ 40 y los tipos de memoria en ≤64 años**

		Muy Activos n=37					Activos n=13					Sedentarios n= 10				
		T@ M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M. Evo Pistas	T@ M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@ M	M inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas
Aβ 40 Libre en plasma	Cor. Pear Sig.	,049 ,781	,263 ,127	,230 ,184	-,038 ,827	,054 ,760	-,330 ,296	-,512 ,089	-,259 ,416	-,072 ,825	-,039 ,904	-,376 ,284	,200 ,580	,163 ,653	-,605 ,064	-,074 ,840
Aβ 40 Total en plasma	Cor. Pear Sig.	-,025 ,886	,188 ,279	,124 ,480	-,062 ,723	,020 ,910	-,281 ,377	-,467 ,126	-,076 ,813	-,075 ,818	-,039 ,905	,105 ,773	-,181 ,616	,353 ,317	,006 ,986	,260 ,468
Aβ 40 Unido en plasma	Cor. Sper Sig.	-,062 ,722	,087 ,618	,022 ,898	-,058 ,740	-,007 ,970	-,129 ,690	-,244 ,444	,109 ,737	-,048 ,883	-,023 ,943	,275 ,442	-,298 ,403	,364 ,301	,245 ,495	,344 ,330

**Tabla 42 (continuación) : Correlación entre Aβ 40 con los tipos de memoria y MMSE en ≥65 años**

		Muy Activos n=16					Activos n=38					Sedentarios n= 17		
		T@ M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@ M	M Evo Libre	M Evo Pistas
Aβ 40 Libre en plasma	Cor. Pear Sig.	-,114 ,685	-,184 ,510	-,034 ,905	-,373 ,171	,267 ,336	-,128 ,445	-,430 ,007	,031 ,854	-,029 ,862	-,112 ,502	-,058 ,825	,049 ,851	-,095 ,716
Aβ 40 Total en plasma	Cor. Pear Sig.	,132 ,639	,052 ,853	,124 ,660	-,119 ,673	,078 ,782	-,104 ,535	-,310 ,058	,034 ,840	,016 ,922	-,121 ,468	,194 ,457	-,149 ,568	-,153 ,558
Aβ 40 Unido en plasma	Cor. Sper Sig.	,218 ,435	,145 ,607	,174 ,535	,002 ,995	-,010 ,970	-,202 ,223	-,483 ,002	-,024 ,888	-,095 ,571	-,305 ,062	,248 ,337	-,239 ,355	-,171 ,513

En la Tabla 43 se aprecia la correlación entre Aβ 40 y MMSE el grupo de mayor edad para el sub-test de lenguaje (p=0,006).

**Tabla 43: Correlación entre Aβ 40 y MMSE en las dos cohortes de edad**

		Edad ≤64 años									Edad ≥65 años							
		Muy Activos n=37			Activos n=13			Sedentarios n= 10			Muy Activos n=16			Activos n=38			Sedentarios n= 17	
		MMS E	Retención	Lenguaje	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Retención	Recuerdo	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Recuerdo
Aβ 40 Libre en plasma	Co Pear Sig.	,074 ,673	-,243 ,160	-,243 ,160	-,531 ,076	-,572 ,052	-,259 ,416	-,089 ,806	-,010 ,978	,084 ,817	-,115 ,682	-,049 ,863	,006 ,982	-,312 ,057	-,235 ,155	-,449 ,005	,099 ,704	,099 ,704
Aβ 40 Total en plasma	Co Pear Sig.	,026 ,881	-,253 ,142	-,253 ,142	-,357 ,255	-,353 ,260	-,076 ,813	,134 ,712	,188 ,604	-,131 ,719	,315 ,252	,201 ,473	,391 ,149	-,264 ,110	-,224 ,176	-,371 ,022	,196 ,450	,196 ,450
Aβ 40 Unido en plasma	Co Sper Sig.	-,010 ,953	-,184 ,289	-,184 ,289	-,068 ,834	-,028 ,931	,109 ,737	,197 ,585	,231 ,520	-,192 ,596	,455 ,088	,280 ,313	,503 ,056	,077 ,648	-,089 ,596	,401 ,013	,231 ,372	,231 ,372

### 5.5.1.2.- Biomarcadores Aβ 42 y relación con la Función Cognitiva.

La Tabla 44 presenta la correlación entre el péptido Aβ 42 y los test de función cognitiva en el total de la población. Encontramos relación entre Aβ 42libre en plasma y la atención dividida y cálculo.

**Tabla 44: Correlación entre Aβ 42 y los Test de función cognitiva en el total de la población**

		TMT A	TMT B	PAS AT 1	PAS AT 2	T@ M	M. Inmediata	M. Orientación	M. Remota	M. Evocación Libre	M. Evocación con Pistas	MMS E	Retención	Atención	Recuerdo	Lenguaje
Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Cor Spe	,150	,094	-,187 (*)	-,163	,047	-,001	,119	,007	,050	,085	,008	-,129	,136	,032	-,168
	Sig	,093	,297	<b>,036</b>	,067	,599	,991	,183	,940	,579	,343	,928	,149	,128	,725	,060
Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Cor Spe	,160	,111	-,099	-,083	,031	,170	,109	,061	-,029	,055	,075	-,047	,151	,078	-,007
	Sig	,072	,216	,266	,351	,727	,056	,221	,494	,744	,540	,399	,602	,091	,385	,937
Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Cor Spe	,137	,094	-,032	-,039	,040	,165	,077	,073	-,017	,023	,091	,076	,146	,072	,077
	Sig	,126	,294	,719	,664	,657	,065	,389	,415	,849	,801	,310	,398	,102	,423	,393

En la cohorte de mayor edad, todas las formas del péptido Aβ 42 se asocian con una menor velocidad de procesamiento visual de la información a través del test TMT ya que invierten un mayor tiempo en completarlo (Tabla 45). Esta asociación es igual a la descrita para Aβ 40.

**TABLA 45: Correlación entre Aβ 42 y TMT A-TMT B en función del Grupo de Edad y Nivel de AF**

		Edad <=64 años						Edad >=65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n=17	
		TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B
Aβ 42 Libre en plasma	Cor.	,003	-,130	,250	,126	,017	,683(*)	,184	-,200	,522(**)	,457(**)	,049	,026
	Sig.	,986	,464	,434	,697	,964	<b>,043</b>	,511	,476	<b>,001</b>	<b>,005</b>	,852	,921
Aβ 42 Total en plasma	Cor.	-,026	-,259	-,249	-,130	-,262	,348	,124	-,179	,772(**)	,642(**)	,167	,172
	Sig.	,883	,134	,434	,687	,464	,324	,659	,523	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,522	,510
Aβ 42 Unido en plasma	Cor.	-,039	-,242	-,365	-,189	-,304	,233	,063	-,128	,797(**)	,669(**)	,199	,218
	Sig.	,827	,168	,244	,557	,393	,517	,823	,650	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,444	,400

Aβ 42 Libre, Aβ 42 Total y Aβ 42 Unido en plasma presenta una asociación inversa con la atención mantenida y el cálculo a través del PASAT 1 y 2 (Tabla nº 46).

**TABLA 46: Correlación entre Aβ 42 y EI PASAT 1- PASAT 2 en función del Grupo de Edad y Nivel de AF**

		Edad <=64 años						Edad >=65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n=17	
		PAS AT 1	PAS AT 2	PAS AT 1	PAS AT 2	PAS AT 1	PAS AT 2	PAS AT 1	PAS AT 2	PAS AT 1	PAS AT 2	PAS AT 1	PAS AT 2
Aβ 42 Libre plasma	Cor. Pearson	-,094	-,080	-,398	-,194	-,237	-,390	-,241	-,224	-,350(*)	-,114	-,199	-,269
	Sig.	,596	,651	,200	,546	,510	,265	,387	,421	<b>,034</b>	,497	,443	,296
Aβ 42 Total plasma	Cor. Pearson	,103	,006	,346	,543	-,105	,003	-,096	-,029	-,398(*)	-,221	-,198	-,360
	Sig.	,557	,974	,270	,068	,773	,993	,734	,917	<b>,015</b>	,183	,447	,156
Aβ 42 Unido plasma	Cor. Pearson	,212	,086	,528	,636(*)	-,063	,099	,007	,087	-,394(*)	-,351(*)	-,155	-,335
	Sig.	,229	,629	,077	<b>,035</b>	,864	,786	,980	,758	<b>,016</b>	<b>,033</b>	,553	,188

La Tabla nº 47 muestra que existe una fuerte correlación entre las tres formas de Aβ 42 con el test T@M y los tipos de memoria en la cohorte de menor edad en función del nivel de AF.

**TABLA 47: Correlación entre Aβ 42 con T@M y Sub-Tipos de Memoria en ≤64 años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=37					Activos n=13					Sedentarios n= 10				
		T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas
Aβ 42 Libre en plasma	Cor. Pear	,229	,343 (*)	,387 (*)	,081	,232	,056	-,275	,127	,105	,461	-,589	-,083	,123	-,645 (*)	-,542
	Sig.	,193	<b>,047</b>	<b>,024</b>	,648	,186	,864	,387	,693	,746	,132	,073	,820	,734	<b>,044</b>	,106
Aβ 42 Total en plasma	Cor. Pear	,263	,238	-,011	,207	,133	,618 (*)	,354	,427	,597 (*)	,765 (**)	-,070	-,362	,186	-,005	-,079
	Sig.	,127	,169	,952	,232	,447	<b>,032</b>	,258	,166	<b>,040</b>	<b>,004</b>	,847	,304	,607	,989	,829
Aβ 42 Unido en plasma	Cor. Pear	,165	,015	-,230	,195	,042	,809 (**)	,697 (*)	,480	,677 (*)	,767 (**)	,063	-,395	,183	,151	,041
	Sig.	,351	,933	,190	,269	,813	<b>,001</b>	<b>,012</b>	,114	<b>,016</b>	<b>,004</b>	,863	,259	,612	,677	,909

**Tabla 47 (continuación) : Correlación entre Aβ 42 con los tipos de memoria en ≥65 años**

		Muy Activos n=16					Activos n=38					Sedentarios n= 17		
		T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Evo Libre	M Evo Pistas
Aβ 42 Libre plasma	Cor. Pear	,030	,070	-,060	-,429	,383	,052	-,320	-,088	,134	,092	,191	,267	,096
	Sig.	,914	,805	,832	,111	,158	,756	,050	,601	,423	,581	,462	,301	,713
Aβ 42 Total plasma	Cor. Pear	,069	,212	,137	-,361	,134	,083	-,058	-,034	,183	,088	,011	-,069	,157
	Sig.	,806	,449	,627	,186	,634	,620	,732	,841	,272	,601	,966	,793	,546
Aβ 42 Unido plasma	Cor. Pear	,076	,245	,217	-,243	-,036	,098	,025	-,022	,191	,093	-,094	-,245	,159
	Sig.	,788	,380	,436	,383	,898	,558	,881	,897	,251	,579	,720	,343	,542

La Tabla 48 presenta la asociación entre Aβ 42 libre y el sub-test de retención (p=0,040) y lenguaje (p=0,040) en el GMA de la cohorte de menor edad.

**Tabla 48: Correlación entre Aβ 42 y MMSE en las dos cohortes de edad**

		Edad ≤64 años									Edad ≥65 años							
		Muy Activos n=37			Activos n=13			Sedentarios n= 10			Muy Activos n=16			Activos n=38			Sedentarios n= 17	
		MMS E	Retención	Lenguaje	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Retención	Recuerdo	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Recuerdo
Aβ 42 Libre plasma	Cor. Pear	-,093	-,353 (*)	-,353 (*)	-,245	-,266	,127	-,014	,249	-,294	-,039	-,128	,174	-,166	-,111	-,352 (*)	,183	,183
	Sig.	,602	<b>,040</b>	<b>,040</b>	,443	,404	,693	,969	,488	,410	,890	,648	,536	,319	,506	<b>,030</b>	,482	,482
Aβ 42 Total plasma	Cor. Pear	,110	-,078	-,078	,401	,358	,427	-,065	,185	-,559	,247	,062	,365	-,117	-,139	-,100	,054	,054
	Sig.	,529	,656	,656	,196	,253	,166	,857	,610	,093	,375	,826	,181	,483	,405	,550	,835	,835
Aβ 42 Unido plasma	Cor. Pear	,161	,125	,125	,520	,484	,387	-,072	,151	-,570	,354	,156	,392	-,077	-,116	-,017	-,031	-,031
	Sig.	,363	,481	,481	,083	,111	,214	,844	,677	,085	,196	,580	,149	,646	,488	,920	,907	,907

### 5.5.1.3.- Biomarcadores Aβ 17 y relación con la Función Cognitiva.

La Tabla 49 presenta la correlación entre Aβ 17 en plasma y los test de función cognitiva en el total de la muestra. Encontramos correlación entre Aβ 17 libre en plasma y la memoria de evocación con pistas.

**Tabla 49: Correlación entre Aβ 17 y los Test de función cognitiva en el total de la población**

		TMT A	TMT B	PASA T 1	PASA T 2	T@M	M. Inmediata	M. Orientación	M. Remota	M. Evocación Libre	M. Evocación Pistas	MMS E	Retención	Atención	Recuerdo	Lenguaje
Aβ 17 libre plasma, fg/ml	Cor	,062	,067	-,111	-,084	,124	,005	,130	,015	,038	,251 (**)	-,053	-,113	,146	-,043	-,131
	Sig	,488	,453	,216	,352	,165	,953	,146	,864	,672	,005	,557	,209	,102	,635	,144
Aβ 17 total plasma, fg/ml	Cor	,139	,104	-,070	-,120	-,010	,049	,134	-,030	-,043	,063	-,051	,019	,146	-,069	-,059
	Sig	,120	,243	,436	,178	,907	,588	,134	,734	,634	,484	,569	,832	,102	,444	,510
Aβ 17 unido plasma, fg/ml	Cor	,134	,122	-,019	-,095	-,050	,012	,087	-,005	-,035	-,025	-,044	,051	,107	-,051	-,046
	Sig	,137	,179	,833	,296	,581	,899	,337	,954	,698	,786	,631	,577	,237	,571	,613

La experiencia por parte de los investigadores en torno al biomarcador Aβ17 en plasma es escasa. Aβ 17Libre, Aβ 17Total y Aβ17Unido en plasma del GA se correlaciona con la velocidad de procesamiento visual de la información a través del test TMT A y TMT B (Tabla 50). Estos resultados son similares a los obtenidos para Aβ40 y Aβ42.

**TABLA 50: Correlación entre Aβ 17 y TMT A-TMT B en función del Grupo de Edad y Nivel de AF**

		Edad ≤64 años						Edad ≥65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n=17	
		TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B
Aβ 17 Libre plasma	Cor.	-,147	-,234	,080	,183	-,102	,392	,012	-,222	,696(**)	,614(**)	,234	,204
	Sig.	,406	,183	,805	,569	,779	,262	,966	,427	,000	,000	,367	,432
Aβ 17 Total plasma	Cor.	,173	-,066	-,350	,143	-,542	,050	,006	,011	,754(**)	,633(**)	,195	,255
	Sig.	,320	,708	,264	,658	,106	,890	,983	,969	,000	,000	,452	,324
Aβ 17 Unido plasma	Cor.	,218	-,004	-,390	,067	-,574	-,092	-,011	,144	,751(**)	,630(**)	,127	,214
	Sig.	,230	,984	,210	,837	,083	,799	,970	,609	,000	,000	,626	,409

En el GA de la cohorte de mayor edad, encontramos asociación negativa entre Aβ 17libre (p=0,014), Aβ17total (p=0,028) y Aβ17unido en plasma (p=0,039) con la velocidad de procesamiento de la información, atención dividida y cálculo a través del PASAT 1 (Tabla 51).

**TABLA 51: Correlación entre Aβ 17 y PASAT 1- PASAT 2 en función del Grupo de Edad y Nivel de AF**

		Edad ≤64 años						Edad ≥65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n=17	
		PASAT 1	PASAT 2	PASA T 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASA T 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2
Aβ 17 Libre plasma	Cor.	-,094	-,080	-,398	-,194	-,090	-,390	-,069	-,040	-,400 (*)	-,288	,124	-,202
	Pearson Sig.	,596	,651	,200	,546	,818	,265	,815	,893	,014	,084	,647	,454
Aβ 17 Total plasma	Cor.	,103	,006	,346	,543	-,105	,003	,132	,179	-,361 (*)	-,270	,259	-,170
	Pearson Sig.	,557	,974	,270	,068	,773	,993	,653	,540	,028	,107	,332	,529
Aβ 17 Unido plasma	Cor.	,212	,086	,528	,131	-,063	,099	,253	,303	-,340 (*)	-,284	,249	-,119
	Pearson Sig.	,229	,629	,077	,700	,864	,786	,382	,292	,039	,089	,353	,660

La Tabla 52 presenta las correlaciones entre el biomarcador Aβ 17 libre, total y unido en plasma en ambas cohortes de edad.

**TABLA 52: Correlación entre Aβ 17 con T@M y Sub-Tipos de Memoria en ≤64 años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=37					Activos n=13					Sedentarios n= 10				
		T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas
Aβ 17 Libre plasma	Cor. Pear	,126	-,016	-,465	-,002	-,482	-,188	-,040	,026	,232	,124	,165	,121	,126	-,016	-,465
	Sig.	,470	,928	,127	,996	,158	,603	,888	,926	,080	,229	,527	,643	,470	,928	,127
Aβ 17 Total en plasma	Cor. Pear	-,167	-,049	-,151	,207	-,287	-,495	-,106	,019	,292 (*)	,245	,440	,474	-,167	-,049	-,151
	Sig.	,345	,783	,640	,518	,422	,146	,707	,947	,035	,069	,039	,027	,345	,783	,640
Aβ 17 Unido plasma	Cor. Pear	,231	,151	-,195	,253	-,646 (*)	-,591 (*)	-,060	,132	,103	,016	,208	,180	,231	,151	-,195
	Sig.	,181	,388	,544	,427	,022	,036	,831	,640	,269	,463	,422	,490	,181	,388	,544

**Tabla 52(continuación): Correlación entre Aβ 17 con T@M y Sub-Tipos de Memoria en ≥65 años en función del nivel de AF**

		Muy Activos n=16					Activos n=38					Sedentarios n= 17		
		T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Inmediata	M Remota	M Evo Libre	M Evo Pistas	T@M	M Evo Libre	M Evo Pistas
Aβ 17 Libre plasma	Cor. Pear	-,088	,130	,083	-,669 (**)	,511	,126	-,220	,062	,188	,158	,061	,011	,166
	Sig.	,755	,645	,769	,006	,052	,450	,185	,711	,257	,343	,817	,967	,523
Aβ 17 Total plasma	Cor. Pear	,038	,283	,212	-,395	,136	,125	-,059	-,001	,211	,126	-,310	-,394	-,060
	Sig.	,893	,306	,448	,145	,628	,455	,724	,995	,202	,449	,225	,118	,818
Aβ 17 Unido plasma	Cor. Pear	,144	,326	,247	-,109	-,093	,129	,013	-,036	,219	,118	-,410	-,489 (*)	-,154
	Sig.	,609	,236	,374	,698	,742	,439	,939	,828	,186	,481	,102	,046	,554

La Tabla 53 presenta una correlación negativa entre Aβ 17libre y el sub-test de recuerdo (p=0,040) en el GA en los ≤64 años.

**Tabla 53: Correlación entre Aβ 17 y MMSE en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF**

		Edad ≤64 años									Edad ≥65 años								
		Muy Activos n=37			Activos n=13			Sedentarios n= 10			Muy Activos n=16			Activos n=38			Sedentarios n= 17		
		MMS E	Retención	Lenguaje	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Retención	Recuerdo	MMS E	Recuerdo	Lenguaje	MMS E	Recuerdo	
Aβ 17 Libre plasma	Cor. Pear	,022	-,106	-,106	-,509	-,597 (*)	-,035	,037	,354	-,371	-,233	-,278	-,080	-,141	-,100	-,292	-,140	-,140	
	Sig.	,903	,551	,551	,091	,040	,914	,919	,315	,292	,403	,316	,778	,398	,552	,075	,593	,593	
Aβ 17 Total plasma	Cor. Pear	,140	,150	,150	-,094	-,126	-,206	-,234	-,080	-,399	,094	,058	,152	-,125	-,136	-,106	-,110	-,110	
	Sig.	,424	,388	,388	,771	,697	,521	,516	,826	,253	,738	,837	,590	,455	,414	,528	,676	,676	
Aβ 17 Unido plasma	Cor. Pear	,062	.(a)	.(a)	,101	,100	-,192	-,279	-,225	-,310	,270	,246	,254	-,096	-,126	-,018	-,067	-,067	
	Sig.	,736	,000	,000	,755	,756	,551	,436	,532	,383	,330	,376	,361	,567	,450	,912	,798	,798	

#### 5.3.1.4.- Ratios de Biomarcadores Aβ 40, Aβ 42 y Aβ 17 y relación con la Función Cognitiva

Encontramos un gran número de asociaciones en las dos cohortes de edad entre los ratios de los péptidos Aβ en plasma y la velocidad de procesamiento visual de la información (Tabla 54) y en la atención mantenida y cálculo, principalmente a través del PASAT 2 (Tabla 55).

**TABLA 54: Correlación entre ratios Aβ 40, 42 y 17 y TMTA-TMTB en función del Grupo de Edad y Nivel AF**

		Edad ≤64 años						Edad ≥65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n= 17	
		TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B	TMT A	TMT B
Aβ 40Libre/ Aβ 40 Total	Cor	-,442	-,371	,155	-,161	,632 (*)	,140	-,333	-,146	-,021	-,023	-,360	,183
	Sig.	<b>,004</b>	,014	,315	,618	<b>,025</b>	,350	,225	,604	,902	,889	,078	,241
Aβ 42Libre/ Aβ 42 Total	Cor	-,005	,107	,575(*)	,313	,657 (*)	,492	,088	-,064	-,221	-,136	-,149	-,162
	Sig.	,976	,546	<b>,025</b>	,322	<b>,020</b>	,074	,755	,821	,183	,414	,568	,533
Aβ 17Libre/ Aβ 17 Total	Cor	-,122	-,044	,404	,329	,669 (*)	,427	,097	-,244	-,074	-,059	,017	,010
	Sig.	,505	,809	,192	,296	<b>,017</b>	,218	,732	,380	,330	,363	,948	,970
Aβ 42Libre/ Aβ 40 Libre	Cor	,175	,047	,164	,006	-,010	,560	,173	-,222	,092	,190	,143	-,013
	Sig.	,322	,791	,610	,985	,977	,092	,537	,427	,292	,254	,583	,962
Aβ 42Total/ Aβ 40 Total	Cor	-,090	-,255	-,312	-,398	-,256	,218	-,050	-,241	,166	-,061	,111	,093
	Sig.	,606	,139	,324	,201	,475	,545	,859	,387	,159	,359	,670	,723
Aβ 17Libre/ Aβ 40 Libre	Cor	,004	-,110	,024	,198	,099	,320	,140	-,086	,282 (*)	,079	,562	,570
	Sig.	,983	,534	,940	,538	,786	,367	,619	,762	<b>,043</b>	,319	<b>,009</b>	<b>,008</b>
Aβ 17Total/ Aβ 40 Total	Cor	,126	-,016	-,465	-,002	-,482	-,188	-,040	,026	,232	,124	,165	,121
	Sig.	,470	,928	,127	,996	,158	,603	,888	,926	,080	,229	,527	,643
Aβ 17Libre/ Aβ 42 Libre	Cor	-,167	-,049	-,151	,207	-,287	-,495	-,106	,019	,292 (*)	,245	,440	,474
	Sig.	,345	,783	,640	,518	,422	,146	,707	,947	<b>,035</b>	,069	<b>,039</b>	<b>,027</b>
Aβ 17Total/ Aβ 42 Total	Cor	,231	,151	-,195	,253	-,646	-,591	-,060	,132	,103	,016	,208	,180
	Sig.	,181	,388	,544	,427	<b>,022</b>	<b>,036</b>	,831	,640	,269	,463	,422	,490

**TABLA 55: Correlación entre ratios Aβ 40, 42 y 17 y PASAT1-PASAT2 en función del Grupo de Edad y Nivel AF**

		Edad ≤64 años						Edad ≥65 años					
		Muy Activos n=37		Activos n=13		Sedentarios n=10		Muy Activos n=16		Activos n=38		Sedentarios n=17	
		PASA T 1	PASA T 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASAT 2	PASAT 1	PASA T 2
Aβ 40Libre/ Aβ 40 Total	Cor	,145	,281	-,321	-,458	-,446	-,655 (*)	-,137	-,215	-,025	-,305(*)	,138	,269
	Sig.	,407	,102	,309	,135	,196	<b>,020</b>	,627	,441	,881	<b>,031</b>	,597	,296
Aβ 42Libre/ Aβ 42 Total	Cor	-,332	-,172	-,696(**)	-,627 (*)	-,275	-,545	-,198	-,246	-,080	-,102	-,065	,015
	Sig.	<b>,028</b>	,330	<b>,006</b>	<b>,015</b>	,441	,103	,480	,376	,634	,542	,806	,956
Aβ 17Libre/ Aβ 17 Total	Cor	,322	,344	-,335	-,293	-,064	-,243	-,397	-,442	,016	-,157	-,117	,090
	Sig.	<b>,036</b>	<b>,027</b>	,287	,356	,860	,498	,143	,099	,925	,347	,654	,730
Aβ 42Libre/ Aβ 40 Libre	Cor	-,124	-,174	,121	,249	-,326	-,228	-,236	-,231	-,185	-,326(*)	,043	,145
	Sig.	,484	,324	,708	,435	,358	,526	,398	,408	,266	<b>,023</b>	,870	,579
Aβ 42Total/ Aβ 40 Total	Cor	,189	,109	,582(*)	,564	-,388	-,159	-,114	-,095	-,183	-,176	,295	,393
	Sig.	,276	,534	<b>,023</b>	,028	,268	,660	,687	,736	,271	,292	,251	,119
Aβ 17Libre/ Aβ 40 Libre	Cor	-,076	-,020	-,123	,004	-,073	,054	-,190	-,154	-,168	-,278	-,055	-,046
	Sig.	,669	,913	,702	,989	,842	,883	,498	,584	,315	,092	,833	,862
Aβ 17Total/ Aβ 40 Total	Cor	,044	-,163	,198	-,050	-,526	-,282	,038	,075	-,180	-,278(*)	,274	,020
	Sig.	,800	,349	,538	,877	,118	,430	,893	,789	,280	<b>,048</b>	,286	,938
Aβ 17Libre/ Aβ 42 Libre	Cor	,139	,112	-,227	-,384	,265	,399	,172	,228	-,064	-,176	-,024	-,134
	Sig.	,434	,528	,478	,218	,459	,253	,540	,413	,704	,292	,926	,609
Aβ 17Total/ Aβ 42 Total	Cor	-,249	-,318	-,239	-,395	-,079	,068	,045	,062	,101	,104	,176	-,145
	Sig.	,149	<b>,031</b>	,455	,204	,828	,853	,873	,827	,547	,533	,500	,577

La tabla 56 muestra las correlaciones en las dos cohortes de edad entre los ratios de los péptidos Aβ en plasma con los tipos de memoria.

**TABLA 56 : Correlación entre los ratios de Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma los tipos de memoria en ≤64 años en función del nivel de AF**

		Muy Activos				Activos				Sedentarios			
		T@M	M. Inme	M. Remota	M. Evoc Pistas	T@M	M. Inme	M. Evo Libre	M. Evoc Pistas	T@M	M. Inme	M. Evo Libre	M. Evoc Pistas
Aβ 40libre/ Aβ 40total	Cor. Sig	,084 ,630	,048 ,783	,168 ,335	,026 ,883	-,055 ,865	-,184 ,567	,092 ,776	,095 ,770	-,580 ,079	,345 ,329	-,637(*) <b>,047</b>	-,486 ,154
Aβ 42libre/ Aβ 42total	Cor. Sig	,038 ,830	,278 ,111	,353 (*) <b>,040</b>	,155 ,383	-,402 ,195	-,600(*) <b>,039</b>	-,295 ,352	-,087 ,787	-,625 ,053	,277 ,438	-,716(*) <b>,020</b>	-,590 ,072
Aβ 17libre/ Aβ 17total	Cor. Sig	,109 ,552	,111 ,546	-,051 ,783	-,243 ,180	-,101 ,754	-,331 ,294	-,025 ,939	-,011 ,974	-,454 ,187	,268 ,454	-,583 ,077	-,318 ,371
Aβ 42libre/ Aβ 40libre	Cor. Sig	,228 ,194	,194 ,271	,308 ,077	,197 ,263	,386 ,215	,152 ,637	,193 ,548	,613 (*) <b>,034</b>	-,352 ,319	-,235 ,513	-,282 ,430	-,476 ,165
Aβ 42total/ Aβ 40total	Cor. Sig	,220 ,204	,062 ,724	-,097 ,580	,081 ,645	,635 (*) <b>,027</b>	,556 ,060	,510 ,090	,613 (*) <b>,034</b>	-,140 ,699	-,337 ,341	,007 ,985	-,251 ,484
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor. Sig	,168 ,342	,076 ,668	-,207 ,241	,155 ,381	,112 ,730	-,075 ,816	,157 ,626	,324 ,304	-,104 ,776	,175 ,629	-,210 ,561	-,105 ,773
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor. Sig	,055 ,754	-,178 ,306	-,157 ,367	,167 ,337	,040 ,901	,120 ,709	,157 ,626	-,084 ,796	-,102 ,779	-,342 ,334	,158 ,664	-,307 ,388
Aβ 17libre/ Aβ 42libre	Cor. Sig	-,022 ,900	-,084 ,636	-,831 (**) <b>,000</b>	,103 ,563	-,117 ,717	-,160 ,619	,010 ,974	-,072 ,823	,254 ,478	,231 ,522	,195 ,589	,359 ,308
Aβ 17total/ Aβ 40total	Cor. Sig	-,061 ,728	-,134 ,444	-,121 ,487	,175 ,316	-,448 ,144	-,373 ,233	-,256 ,421	-,436 ,156	,267 ,456	-,069 ,849	,385 ,272	,079 ,828

**TABLA 56 (continuación) : Correlación entre los ratios de Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma los tipos de memoria en ≥65 años en función del nivel de AF**

		Muy Activos				Activos				Sedentarios			
		T@M	M. Inme	M. Remota	M. Evoc Pistas	T@M	M. Inme	M. Evo Libre	M. Evoc Pistas	T@M	M. Orien	M. Evo Libre	M. Evoc Pistas
Aβ 40libre/ Aβ 40total	Cor. Sig	-,351 ,199	-,311 ,258	-,206 ,462	,227 ,416	-,122 ,465	,363 (*) <b>,025</b>	-,172 ,302	-,114 ,497	,306 ,232	-,277 ,282	,465 ,060	,101 ,701
Aβ 42libre/ Aβ 42total	Cor. Sig	,055 ,845	-,189 ,500	-,031 ,911	,339 ,216	-,115 ,493	-,271 ,100	-,127 ,447	-,073 ,663	,250 ,334	,044 ,865	,460 ,063	-,059 ,822
Aβ 17libre/ Aβ 17total	Cor. Sig	-,443 ,098	-,414 ,125	-,421 ,118	,210 ,452	-,259 ,116	-,181 ,277	-,339 (*) <b>,037</b>	-,106 ,526	,556 (*) <b>,020</b>	,000 1,000	,596 (*) <b>,012</b>	,310 ,226
Aβ 42libre/ Aβ 40libre	Cor. Sig	,088 ,756	,131 ,640	-,257 ,355	,244 ,382	,050 ,766	,410(*) <b>,011</b>	,076 ,651	,025 ,883	,352 ,166	,278 ,280	,338 ,184	,217 ,403
Aβ 42total/ Aβ 40total	Cor. Sig	-,053 ,850	,194 ,488	-,316 ,251	,008 ,976	,206 ,216	,133 ,426	,250 ,131	,215 ,194	,293 ,254	,140 ,592	,114 ,663	,415 ,098
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor. Sig	-,116 ,680	,186 ,506	-,678 (**) <b>,005</b>	,239 ,392	,198 ,235	,310 ,058	,204 ,220	,172 ,300	,102 ,698	,497 (*) <b>,043</b>	-,074 ,778	,278 ,279
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor. Sig	-,039 ,891	,305 ,269	-,401 ,138	,042 ,882	,241 ,146	,076 ,652	,308 ,060	,215 ,196	-,324 ,204	,282 ,272	-,465 ,060	-,007 ,978
Aβ 17libre/ Aβ 42libre	Cor. Sig	-,236 ,396	,114 ,685	-,481 ,069	,203 ,469	,219 ,187	,087 ,603	,146 ,380	,261 ,113	-,171 ,512	,356 ,161	-,380 ,132	,167 ,521
Aβ 17total/ Aβ 40total	Cor. Sig	-,096 ,733	,152 ,588	-,350 ,201	,081 ,775	,218 ,188	,046 ,782	,212 ,202	,214 ,196	-,451 ,069	,283 ,271	-,486(*) <b>,048</b>	-,238 ,358

La Tabla 57 muestra las correlaciones entre los ratios de Aβ y MMSE en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF

**TABLA 57 : Correlación entre los ratios de Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma y MMSE en ≤65 años en función del nivel de AF**

		Muy Activos				Activos			Sedentarios			
		MMSE	Retención	Recuerdo	Lenguaje	MMSE	Recuerdo	Lenguaje	MMSE	Retención	Recuerdo	Lenguaje
Aβ 40libre/ Aβ 40total	Cor	,064	,022	,065	,022	-,349	-,406	-,247	-,380	-,694 (*)	-,343	,140
	Sig	,714	,902	,711	,902	,266	,191	,439	,279	<b>,033</b>	,332	,699
Aβ 42libre/ Aβ 42total	Cor	-,149	-,249	-,048	-,249	-,580 (*)	-,551	-,284	-,023	-,350	-,053	,304
	Sig	,399	,156	,786	,156	<b>,048</b>	,064	,370	,951	,322	,883	,393
Aβ 17libre/ Aβ 17total	Cor	-,070	.(a)	-,070	.(a)	-,206	-,128	,064	,251	,039	,365	-,046
	Sig	,703	,000	,703	,000	,520	,691	,843	,485	,916	,300	,899
Aβ 42libre/ Aβ 40libre	Cor	-,138	-,130	-,097	-,130	,257	,283	,397	,106	,030	,348	-,404
	Sig	,435	,463	,587	,463	,420	,372	,201	,770	,935	,325	,247
Aβ 42total/ Aβ 40total	Cor	,069	,127	,016	,127	,542	,495	,416	-,188	-,113	,101	-,628
	Sig	,694	,467	,926	,467	,069	,102	,179	,603	,755	,781	,052
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor	-,024	,102	-,081	,102	-,199	-,275	,275	,437	,089	,690(*)	-,200
	Sig	,892	,567	,648	,567	,536	,387	,387	,206	,807	<b>,027</b>	,579
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor	,123	,190	,047	,190	-,017	-,063	-,314	-,580	-,441	-,466	-,361
	Sig	,483	,274	,787	,274	,959	,846	,320	,079	,202	,174	,305
Aβ 17libre/ Aβ 42libre	Cor	,110	,136	,060	,136	-,530	-,628(*)	-,209	,153	-,021	,321	-,186
	Sig	,535	,443	,735	,443	,077	<b>,029</b>	,514	,674	,955	,366	,606
Aβ 17total/ Aβ 40total	Cor	,104	,244	-,003	,244	-,429	-,432	-,555	-,265	-,260	-,410	,260
	Sig	,553	,157	,987	,157	,164	,161	,061	,459	,469	,240	,469

**TABLA 57 (continuación) : Correlación entre los ratios de Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma y MMSE en ≥65 años en función del nivel de AF**

		Muy Activos				Activos			Sedentarios	
		MMSE	Retención	Recuerdo	Lenguaje	MMSE	Recuerdo	Lenguaje	MMSE	Recuerdo
Aβ 40libre/ Aβ 40total	Cor.	-,632 (*)	-,409	-,624 (*)	-,433	,139	,049	,481 (**)	-,231	-,231
	Sig	<b>,012</b>	,130	<b>,013</b>	,107	,406	,772	<b>,002</b>	,371	,371
Aβ 42libre/ Aβ 42total	Cor.	-,275	-,122	-,159	-,438	-,030	,075	-,206	,218	,218
	Sig	,321	,664	,570	,103	,857	,653	,215	,401	,401
Aβ 17libre/ Aβ 17total	Cor.	-,394	-,368	-,293	-,346	-,072	-,003	-,168	-,035	-,035
	Sig	,146	,177	,289	,207	,669	,984	,314	,894	,894
Aβ 42libre/ Aβ 40libre	Cor.	,024	-,063	,180	-,197	,249	,137	,352(*)	,154	,154
	Sig	,933	,825	,522	,481	,132	,414	<b>,030</b>	,555	,555
Aβ 42total/ Aβ 40total	Cor.	,019	-,055	,048	,018	,067	,007	,087	-,140	-,140
	Sig	,948	,844	,866	,950	,691	,964	,602	,592	,592
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor.	-,211	-,179	-,085	-,331	,171	,089	,219	-,221	-,221
	Sig	,451	,524	,765	,228	,303	,593	,186	,393	,393
Aβ 17libre/ Aβ 40libre	Cor.	-,045	-,046	-,022	-,058	-,052	-,083	-,009	-,349	-,349
	Sig	,873	,872	,939	,837	,756	,619	,958	,170	,170
Aβ 17libre/ Aβ 42libre	Cor.	-,262	-,221	-,349	,026	,111	,121	-,062	-,554 (*)	-,554 (*)
	Sig	,346	,429	,202	,926	,508	,471	,711	<b>,021</b>	<b>,021</b>
Aβ 17total/ Aβ 40total	Cor.	-,108	,022	-,111	-,143	-,032	-,030	-,109	-,193	-,193
	Sig	,703	,938	,694	,611	,849	,859	,515	,459	,459

### 5.5.2.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y relación con la TA

La Tabla 58 presenta que no aparece correlación entre los péptidos A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 y la Tensión Arterial tanto sistólica como diastólica para el conjunto de la muestra.

**TABLA 58: Correlación entre A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 y la Tensión Arterial en el total de la muestra**

		TAS	TAD
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	Cor Sig.	,019 ,830	,066 ,458
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	Cor Sig.	,046 ,611	-,012 ,892
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	Cor Sig.	,022 ,805	-,082 ,361
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	Cor Sig.	,057 ,523	,064 ,476
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	Cor Sig.	,116 ,195	,071 ,431
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	Cor Sig.	,125 ,163	,077 ,393
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	Cor Sig.	,076 ,395	,050 ,575
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	Cor Sig.	,126 ,159	,062 ,492
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	Cor Sig.	,134 ,138	,073 ,422
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total	Cor Sig.	-,082 ,361	,074 ,410
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42 total	Cor Sig.	-,116 ,195	-,038 ,677
A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17total	Cor Sig.	,114 ,208	,157 ,082
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40 libre	Cor Sig.	,029 ,747	,009 ,918
A $\beta$ 42total/A $\beta$ 40 total	Cor Sig.	,096 ,281	,076 ,398
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	Cor Sig.	,051 ,570	,006 ,949
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	Cor Sig.	,145 ,103	,072 ,424
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	Cor Sig.	,057 ,525	-,023 ,801
A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total	Cor Sig.	,044 ,627	-,053 ,556

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Como muestra la Tabla 59, en la cohorte de mayor edad encontramos una correlación positiva entre los ratios;

- A $\beta$  42libre/A $\beta$  40libre, A $\beta$  42total/A $\beta$  40total y A $\beta$ 17libre/A $\beta$  40libre y la TAS
- A $\beta$ 17libre/A $\beta$  40libre y la TAD.

**Tabla 59: Correlación entre A $\beta$  40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 en las plasma y la Tensión Arterial en las dos cohortes de edad**

		$\leq 64$ años		$\geq 65$ años	
		TAS	TAD	TAS	TAD
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	Cor. Sig.	,047 ,726	,148 ,272	-,043 ,725	,003 ,982
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	Cor. Sig.	-,018 ,896	,061 ,654	-,024 ,846	-,088 ,471
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	Cor. Sig.	-,052 ,701	-,006 ,962	-,043 ,725	-,167 ,167
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	Cor. Sig.	-,163 ,229	-,117 ,391	,148 ,223	,149 ,218
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	Cor. Sig.	-,141 ,295	-,051 ,704	,177 ,144	,106 ,381
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	Cor. Sig.	-,112 ,411	-,013 ,926	,186 ,124	,102 ,401
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	Cor. Sig.	-,077 ,574	-,181 ,181	,150 ,216	,150 ,215
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	Cor. Sig.	-,074 ,582	-,185 ,168	,170 ,159	,138 ,255
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	Cor. Sig.	-,051 ,715	-,121 ,383	,174 ,151	,137 ,259
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40 total	Cor. Sig.	,070 ,606	,105 ,439	-,073 ,546	,104 ,392
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42 total	Cor. Sig.	-,129 ,342	-,203 ,134	-,034 ,781	,145 ,230
A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17total	Cor. Sig.	,230 ,095	,194 ,160	,109 ,371	,164 ,175
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40 libre	Cor. Sig.	-,224 ,097	-,218 ,107	,236 (*) ,049	,182 ,131
A $\beta$ 42total/A $\beta$ 40 total	Cor. Sig.	-,145 ,283	-,068 ,615	,272 (*) ,023	,179 ,138
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 40 libre	Cor. Sig.	-,131 ,334	-,254 ,059	,253 (*) ,034	,255 (*) ,033
A $\beta$ 17 total/ A $\beta$ 40 total	Cor. Sig.	,077 ,568	-,080 ,555	,208 ,084	,168 ,163
A $\beta$ 17 libre/ A $\beta$ 42 libre	Cor. Sig.	,123 ,367	-,099 ,468	,075 ,539	,067 ,583
A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total	Cor. Sig.	-,023 ,863	-,225 ,092	,116 ,338	,087 ,474

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

### 5.5.3.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y relación con la Composición Corporal (CC). Correlaciones.

Como muestra la Tabla 60, en el total de la muestra encontramos correlación negativa entre A $\beta$ 17libre/A $\beta$ 42libre y la Bioimpedancia.

**TABLA 60: Correlación entre A $\beta$  40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma y composición corporal en el total de la población**

		IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal	Kilos de Masa Magra	Kilos de Agua corporal	Bioimpedancia
A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	Cor	-,047	,084	,047	,075	,056	,056	,052
	Sig	,596	,347	,597	,400	,533	,529	,561
A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	Cor	,030	,156	,148	,136	,013	,014	,003
	Sig	,741	,079	,097	,127	,887	,875	,971
A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	Cor	,065	,161	,167	,131	-,023	-,023	-,018
	Sig	,471	,071	,060	,141	,794	,798	,844
A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	Cor	-,034	,000	-,050	-,005	,080	,082	,032
	Sig	,705	,996	,581	,958	,371	,362	,725
A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	Cor	,011	,095	,041	,055	,033	,033	,033
	Sig	,900	,286	,649	,537	,711	,711	,716
A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	Cor	,056	,136	,076	,080	,036	,033	-,013
	Sig	,531	,128	,399	,371	,692	,712	,882
A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	Cor	,002	-,018	-,135	-,074	,106	,109	-,086
	Sig	,985	,840	,131	,410	,239	,225	,337
A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	Cor	,028	,082	-,033	,007	,082	,084	-,072
	Sig	,751	,359	,714	,941	,362	,349	,419
A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml	Cor	,051	,107	,011	,035	,098	,096	-,077
	Sig	,577	,235	,900	,703	,279	,291	,394
A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total	Cor	-,144	-,137	-,157	-,117	,005	,005	,109
	Sig	,107	,125	,078	,192	,957	,959	,221
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42total	Cor	-,066	-,104	-,098	-,065	,052	,057	,020
	Sig	,462	,246	,274	,471	,564	,524	,820
A $\beta$ 17libre/A $\beta$ 17total	Cor	,065	-,021	-,047	-,003	,096	,100	-,133
	Sig	,474	,817	,604	,973	,288	,271	,142
A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40libre	Cor	,002	-,052	-,040	-,018	,031	,034	,041
	Sig	,987	,563	,654	,838	,732	,709	,649
A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40total	Cor	-,023	-,028	-,097	-,062	,032	,031	,033
	Sig	,800	,758	,277	,492	,723	,728	,709
A $\beta$ 17libre/A $\beta$ 40libre	Cor	,104	,003	-,090	-,024	,128	,132	-,159
	Sig	,246	,970	,319	,790	,155	,141	,075
A $\beta$ 17total/A $\beta$ 40total	Cor	-,001	-,012	-,110	-,060	,105	,107	-,043
	Sig	,992	,892	,218	,502	,238	,231	,632
A $\beta$ 17libre/A $\beta$ 42libre	Cor	,062	-,029	-,116	-,076	,108	,110	-,188(*)
	Sig	,491	,749	,196	,395	,227	,221	,035
A $\beta$ 17total/A $\beta$ 42total	Cor	,023	,002	-,081	-,054	,051	,053	-,117
	Sig	,797	,983	,366	,544	,566	,553	,189

La Tabla 61 presenta las correlaciones entre los biomarcadores A $\beta$  en plasma y los parámetros de composición corporal en las dos cohortes de edad. Encontramos correlaciones principalmente en la cohorte de menor edad para A $\beta$ 17 y sus ratios.

**TABLA 61: Correlación entre Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma y composición corporal en las dos cohortes de edad**

		Edad ≤64 años							Edad ≥65 años						
		IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal	Kilos de Masa Magra	Kilos de Agua corporal	Bioimpedancia	IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal	Kilos de Masa Magra	Kilos de Agua corporal	Bioimpedancia
<b>Aβ 40</b> libre en plasma, pg/ml	Cor	,000	,115	,090	,113	-,015	-,015	,128	-,025	,066	-,040	,000	,108	,100	-,012
	Sig	,999	,394	,506	,405	,911	,915	,342	,840	,589	,745	,997	,372	,409	,920
<b>Aβ 40</b> total en plasma, pg/ml	Cor	,050	,122	,043	,112	,075	,075	-,003	,036	,084	,030	,038	,072	,064	-,011
	Sig	,714	,367	,749	,408	,581	,578	,980	,766	,492	,805	,752	,554	,597	,929
<b>Aβ 40</b> unido plasma, pg/ml	Cor	,066	,095	,005	,083	,109	,109	-,081	,047	,085	,072	,041	-,033	-,040	,032
	Sig	,623	,483	,972	,540	,419	,418	,550	,697	,486	,554	,737	,788	,744	,794
<b>Aβ 42</b> libre en plasma, pg/ml	Cor	,012	,070	,043	,042	,066	,067	,040	-,055	,000	-,084	-,039	,093	,093	-,002
	Sig	,927	,608	,753	,756	,631	,625	,768	,650	1,000	,491	,749	,443	,445	,986
<b>Aβ 42</b> total en plasma, pg/ml	Cor	-,047	,065	,075	,055	-,029	-,030	,207	,017	,037	-,029	-,013	,064	,061	-,069
	Sig	,727	,631	,582	,685	,831	,824	,123	,891	,760	,814	,912	,599	,615	,569
<b>Aβ 42</b> unido plasma, pg/ml	Cor	-,053	,066	,071	,052	-,041	-,043	,214	,043	,047	-,007	-,001	,050	,047	-,091
	Sig	,700	,630	,605	,702	,764	,753	,114	,723	,700	,953	,995	,678	,698	,454
<b>Aβ 17</b> libre en plasma, fg/ml	Cor	-,028	,001	-,123	-,082	,096	,098	-,092	,033	,045	-,073	-,021	,105	,104	-,118
	Sig	,840	,992	,368	,550	,480	,474	,499	,788	,712	,551	,860	,385	,393	,332
<b>Aβ 17</b> total en plasma, fg/ml	Cor	-,032	,023	-,159	-,095	,226	,225	-,147	,032	,055	-,016	-,008	,042	,038	-,097
	Sig	,814	,865	,237	,484	,092	,093	,276	,794	,654	,895	,950	,732	,753	,425
<b>Aβ 17</b> unido plasma, fg/ml	Cor	-,037	,031	-,163	-,093	,281 (*)	,279 (*)	-,157	,024	,050	,007	-,003	,007	,003	-,074
	Sig	,788	,826	,239	,505	<b>,040</b>	<b>,041</b>	,256	,846	,683	,954	,979	,953	,979	,541
<b>Aβ40libre/ Aβ 40total</b>	Cor	-,076	-,009	,063	-,005	-,133	-,133	,195	-,140	-,075	-,131	-,109	-,043	-,044	,057
	Sig	,573	,945	,643	,972	,324	,326	,147	,248	,537	,278	,370	,723	,720	,637
<b>Aβ42libre/ Aβ 42total</b>	Cor	,013	-,090	,006	-,020	-,021	-,018	-,043	-,157	-,087	-,103	-,066	,001	,005	,147
	Sig	,923	,512	,964	,883	,876	,893	,754	,195	,475	,394	,585	,992	,969	,226
<b>Aβ17libre/ Aβ17total</b>	Cor	,190	,177	,110	,133	,011	,013	-,184	,106	,007	-,068	,029	,166	,173	-,192
	Sig	,168	,199	,429	,338	,935	,925	,184	,380	,957	,578	,810	,168	,153	,112
<b>Aβ 42libre/ Aβ40libre</b>	Cor	,076	,039	,001	,015	,173	,173	-,114	-,036	-,030	-,040	-,027	-,010	-,004	,022
	Sig	,579	,776	,995	,913	,203	,201	,402	,769	,805	,743	,826	,932	,973	,859
<b>Aβ 42total/ Aβ 40total</b>	Cor	-,085	-,013	,029	-,020	-,043	-,045	,204	,022	-,011	-,058	-,043	,033	,036	-,116
	Sig	,528	,921	,832	,884	,748	,738	,128	,859	,925	,634	,723	,784	,769	,340
<b>Aβ17libre/ Aβ40libre</b>	Cor	,046	,016	-,163	-,106	,170	,171	-,275 (*)	,128	,067	-,060	,000	,112	,116	-,241 (*)
	Sig	,737	,906	,231	,438	,211	,207	<b>,040</b>	,293	,582	,624	,999	,355	,339	<b>,044</b>
<b>Aβ17total/ Aβ40total</b>	Cor	-,051	-,034	-,237	-,178	,266 (*)	,264 (*)	-,240	,074	,059	,003	,006	,024	,022	-,149
	Sig	,709	,800	,076	,184	<b>,046</b>	<b>,047</b>	,072	,545	,626	,978	,962	,844	,854	,219
<b>Aβ17libre/ Aβ42libre</b>	Cor	-,116	-,157	-,281 (*)	-,238	-,033	-,033	-,177	,159	,073	-,066	-,008	,093	,091	-,290 (*)
	Sig	,394	,248	<b>,036</b>	,078	,806	,807	,193	,189	,550	,589	,945	,445	,453	<b>,015</b>
<b>Aβ17total/ Aβ42total</b>	Cor	-,023	-,071	-,254	-,170	,255	,255	-,313 (*)	,140	,133	,076	,073	,017	,013	-,185
	Sig	,866	,602	,056	,207	,055	,055	<b>,018</b>	,249	,272	,531	,545	,890	,916	,126

### 5.5.4.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y Parámetros Bioquímicos. Correlaciones.

Como se observa en la Tabla n° 62, es el péptido A $\beta$ 40 el que más correlaciones muestra con los parámetros bioquímicos, siendo estas significativas para el colesterol total, HDL-C, creatinina y fosfatasa alcalina. El A $\beta$ 42 se relaciona con HDL-C y creatinina y el A $\beta$ 17 con albumina y creatinina. Es la creatinina el elemento más relacionado con las concentraciones plasmáticas de A $\beta$ .

**TABLA 62 : Correlación entre A $\beta$  40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma y los parámetros bioquímicos en el total de la población**

		A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 42 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre en plasma, fg/ml	A $\beta$ 17 total en plasma, fg/ml	A $\beta$ 17 unido en plasma, fg/ml
Glucosa (mg/dl)	Correlación Spearman	,130	,172	,174	,029	,017	-,023	,008	-,005	-,009
	Sig.	,145	,053	,051	,746	,848	,800	,929	,960	,919
Colesterol Total (mg/dl)	Cor. Pearson	-,168	-,219(*)	-,183(*)	-,128	-,150	-,140	-,153	-,163	-,148
	Sig.	,058	<b>,014</b>	<b>,040</b>	,152	,093	,119	,087	,068	,101
Triglicéridos (mg/dl)	Correlación Spearman	-,029	,026	,101	-,125	,007	,034	-,012	,045	,052
	Sig.	,744	,769	,259	,163	,936	,706	,893	,615	,569
HDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	-,137	-,233(**)	-,250(**)	-,023	-,184(*)	-,206(*)	-,099	-,111	-,097
	Sig.	,124	<b>,009</b>	<b>,005</b>	,797	<b>,038</b>	<b>,021</b>	,270	,215	,284
LDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	-,126	-,114	-,061	-,105	-,037	-,009	-,113	-,085	-,063
	Sig.	,158	,201	,495	,241	,684	,919	,208	,343	,489
Albumina (g/dl)	Cor. Pearson	-,122	-,196(*)	-,194(*)	-,143	-,149	-,108	-,153	-,177(*)	-,143
	Sig.	,173	<b>,028</b>	<b>,029</b>	,110	,095	,230	,089	<b>,048</b>	,114
Ac. Úrico (mg/dl)	Correlación Spearman	,042	,059	,075	-,031	-,039	-,046	-,110	-,104	-,029
	Sig.	,643	,513	,405	,735	,668	,613	,221	,248	,746
Urea (g/dl)	Correlación Spearman	,099	,140	,095	,126	,036	-,007	,101	-,007	-,073
	Sig.	,270	,118	,290	,163	,693	,941	,263	,942	,423
Creatinina (mg/dl)	Correlación Spearman	,375(**)	,297(**)	,168	,232(**)	,081	-,035	,186(*)	-,017	-,082
	Sig.	<b>,000</b>	<b>,001</b>	,060	<b>,009</b>	,366	,697	<b>,038</b>	,847	,366
Fosf. Alcalina /L)	Correlación Spearman	-,045	,131	,215(*)	,102	,032	,012	-,006	,113	,176
	Sig.	,619	,142	<b>,015</b>	,254	,723	,891	,950	,205	,050
Proteínas Totales (g/dL)	Cor. Pearson	-,146	-,172	-,160	-,143	-,052	,002	-,130	-,097	-,070
	Sig.	,105	,055	,075	,112	,563	,980	,151	,281	,444
Ferritina (ng/ml)	Correlación Spearman	-,068	,005	,046	-,093	-,149	-,156	-,132	-,099	-,013
	Sig.	,447	,952	,607	,304	,096	,082	,141	,269	,883

El ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$  40total, se correlaciona con HDL-C, Albúmina y fosfatasa alcalina. A $\beta$ 42libre/A $\beta$  42total se correlaciona con HDL-C y Creatinina. A $\beta$ 17libre/A $\beta$  17total se correlaciona con Urea y Creatinina. A $\beta$  42total/ A $\beta$  40total se correlaciona con ácido úrico y Creatinina. A $\beta$ 17total/A $\beta$ 40total se correlaciona con el ácido úrico (Tabla 63).

**TABLA 63 : Correlación entre los ratios de Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 y los parámetros bioquímicos en toda la muestra**

		Aβ40libre / Aβ 40total	Aβ42libre / Aβ 42total	Aβ17libre / Aβ 17total	Aβ 42libre / Aβ40libre	Aβ 42total / Aβ 40total	Aβ17libre / Aβ40libre	Aβ17total / Aβ40total	Aβ17libre / Aβ42libre	Aβ17total / Aβ42total
Glucosa (mg/dl)	Cor. Pearson Sig.	-,081 ,364	-,043 ,634	,063 ,488	-,034 ,709	-,101 ,258	-,008 ,927	-,056 ,532	,080 ,376	,025 ,777
Colesterol Total (mg/dl)	Cor. Pearson Sig.	,090 ,315	-,017 ,849	-,016 ,864	-,020 ,820	-,033 ,711	-,111 ,214	-,069 ,439	-,084 ,352	-,073 ,417
Triglicéridos (mg/dl)	Cor. Pearson Sig.	,001 ,995	-,054 ,547	,102 ,257	-,056 ,532	-,073 ,417	-,021 ,814	-,086 ,334	,023 ,801	-,001 ,990
HDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson Sig.	,179(*) ,044	,261(**) ,003	-,075 ,406	,087 ,333	-,037 ,676	-,013 ,882	,009 ,920	-,090 ,314	,034 ,702
LDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson Sig.	,044 -,006	,003 -,133	,406 -,068	,333 -,026	,676 ,024	,882 -,107	,920 -,031	,314 -,079	,702 -,094
Albumina (g/dl)	Cor. Pearson Sig.	,176(*) ,049	,015 ,866	,071 ,435	-,035 ,701	,012 ,891	-,092 ,307	-,042 ,641	,030 ,739	-,143 ,110
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor. Pearson Sig.	-,013 ,846	-,088 ,415	-,080 ,601	,096 ,301	,228 (*) ,010	,071 ,561	,209 (*) ,020	-,020 ,539	,062 ,812
Urea (g/dl)	Cor. Spear Sig.	-,102 ,254	,128 ,154	,181(*) ,045	,015 ,864	-,141 ,115	-,042 ,638	-,103 ,253	-,065 ,468	-,028 ,755
Creatinina (mg/dl)	Cor. Spear Sig.	-,008 ,927	,208(*) ,020	,206(*) ,022	,003 ,978	-,209(*) ,019	-,071 ,429	-,173 ,053	,020 ,828	-,116 ,197
Fosf. Alcalina /L	Cor. Spear Sig.	-,274 (**) ,002	,031 ,731	-,225(*) ,012	,147 ,100	-,099 ,270	-,029 ,750	,089 ,322	-,073 ,414	,138 ,121
Proteínas Totales (g/dL)	Cor. Pearson Sig.	,075 ,403	-,073 ,424	,029 ,754	-,060 ,508	,102 ,260	-,085 ,348	,016 ,856	,011 ,903	-,099 ,270
Ferritina (ng/ml)	Cor. Pearson Sig.	,015 ,870	,061 ,498	-,005 ,958	-,043 ,630	-,129 ,151	-,038 ,672	-,022 ,808	-,012 ,892	,071 ,427

En la cohorte de mayor edad es donde se observa el mayor número de asociaciones significativas entre las proteínas Aβ40 y Aβ42 en plasma y los parámetros bioquímicos (Tabla 64-65).

**TABLA 64 : Correlación entre Aβ 40 y los parámetros bioquímicos en las dos cohortes de edad**

		≤64 años				≥65 años			
		Aβ 40 libre en plasma, pg/ml	Aβ 40 total en plasma, pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, pg/ml	Aβ40libre/A β 40total	Aβ 40 libre en plasma, pg/ml	Aβ 40 total en plasma, pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, pg/ml	Aβ40libre/A β 40total
Glucosa (mg/dl)	Cor. Pearson	,339(**)	,172	,028	,247	,107	,205	,302(*)	-,096
	Sig.	,010	,202	,835	,064	,377	,089	,011	,429
Colesterol Total (mg/dl)	Cor. Pearson	-,082	-,081	-,059	-,005	-,205	-,255(*)	-,208	,094
	Sig.	,545	,552	,661	,970	,089	,033	,084	,438
Triglicéridos (mg/dl)	Corr Spear	,044	,025	,008	,025	-,020	-,011	,041	-,028
	Sig.	,747	,851	,952	,856	,872	,925	,734	,820
HDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	-,073	-,180	-,198	,109	-,172	-,263(*)	-,281(*)	,216
	Sig.	,590	,181	,140	,422	,154	,028	,018	,073
LDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	-,089	-,008	,042	-,094	-,133	-,134	-,076	,006
	Sig.	,509	,952	,756	,488	,273	,271	,533	,964
Albumina (g/dl)	Cor. Pearson	-,056	-,130	-,140	,109	-,103	-,109	-,101	,077
	Sig.	,682	,341	,303	,425	,395	,371	,405	,527
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor. Pearson	-,088	-,070	-,041	-,006	-,128	-,104	-,073	,009
	Sig.	,520	,610	,763	,965	,290	,392	,547	,940
Urea (g/dl)	Cor. Pearson	,085	,172	,180	-,120	,434(**)	,474(**)	,044	-,405 (**)
	Sig.	,536	,204	,183	,379	,000	,000	,719	,001
Creatinina (mg/dl)	Cor. Pearson	,253	,203	,121	,059	,669(**)	,669(**)	-,059	-,605 (**)
	Sig.	,059	,134	,375	,665	,000	,000	,625	,000
Fosf. Alcalina /L	Cor. Spear	-,065	,139	,283 (*)	-,273 (*)	,041	,105	,128	-,141
	Sig.	,630	,302	,033	,040	,737	,386	,292	,245
Proteínas Totales (g/dL)	Cor. Pearson	,079	,012	-,030	,138	-,251(*)	-,197	-,149	-,054
	Sig.	,564	,929	,824	,309	,037	,105	,220	,661
Ferritina (ng/ml)	Cor. Spear	-,087	,040	,106	-,161	,052	-,029	-,043	,116
	Sig.	,522	,767	,436	,235	,667	,814	,726	,339

**TABLA 65: Correlación entre Aβ 42 y los parámetros bioquímicos en las dos cohortes de edad**

		≤64 años				≥65 años			
		Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ42libre /Aβ 42total	Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ42libre /Aβ 42total
Glucosa (mg/dl)	Cor. Pearson	,133	,045	,011	,042	,041	,040	,035	-,018
	Sig.	,327	,741	,937	,757	,736	,742	,774	,883
Colesterol Total (mg/dl)	Cor. Pearson	-,164	-,267(*)	-,234	,001	-,113	-,082	-,077	-,097
	Sig.	,228	,044	,083	,996	,353	,498	,528	,423
Triglicéridos (mg/dl)	Cor. Spear	,010	-,057	-,076	-,013	-,093	-,041	-,033	-,115
	Sig.	,943	,673	,580	,925	,446	,734	,789	,343
HDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	,016	-,193	-,220	,237	-,043	-,189	-,207	,273 (*)
	Sig.	,904	,151	,103	,078	,724	,118	,086	,022
LDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	-,212	-,171	-,100	-,114	-,052	,039	,052	-,193
	Sig.	,116	,202	,463	,404	,670	,750	,670	,110
Albumina (g/dl)	Cor. Pearson	-,110	-,003	,029	-,184	-,167	-,164	-,112	,057
	Sig.	,425	,985	,836	,179	,166	,174	,354	,639
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor. Pearson	-,107	-,152	-,158	,042	-,007	,066	,086	-,118
	Sig.	,436	,262	,249	,759	,953	,590	,477	,332
Urea (g/dl)	Cor. Pearson	,206	,020	-,054	,199	,298 (*)	,089	-,002	,121
	Sig.	,132	,884	,694	,145	,012	,465	,986	,318
Creatinina (mg/dl)	Cor. Pearson	,122	-,055	-,124	,153	,558 (**)	,284 (*)	,164	,242 (*)
	Sig.	,376	,685	,368	,265	,000	,017	,174	,044
Fosf. Alcalina /L)	Cor. Spear	,128	-,029	-,063	,276 (*)	-,006	,003	,008	-,047
	Sig.	,347	,832	,645	,040	,962	,979	,948	,702
Proteínas Totales (g/dL)	Cor. Pearson	,015	,218	,248	-,100	-,227	-,122	-,058	-,127
	Sig.	,912	,107	,068	,466	,060	,317	,633	,300
Ferritina (ng/ml)	Cor. Spear	-,051	-,140	-,154	,062	-,092	-,101	-,079	,013
	Sig.	,710	,305	,261	,655	,449	,406	,514	,912

La Tabla 66 presenta una correlación de Aβ17 con los parámetros bioquímicos. Es en la cohorte de mayor edad donde se encuentra el mayor número de asociaciones.

**TABLA 66 : Correlación entre Aβ 17 y los parámetros bioquímicos en las dos cohortes de edad**

		≤64 años				≥65 años			
		Aβ 17 libre plasma, pg/ml	Aβ 17 total plasma, pg/ml	Aβ 17 unido plasma, pg/ml	Aβ17lib re/Aβ 17total	Aβ 17 libre plasma, pg/ml	Aβ 17 total plasma, pg/ml	Aβ 17 unido plasma, pg/ml	Aβ17libre / Aβ 17total
Glucosa (mg/dl)	Cor. Pearson	,004	-,138	-,112	,247	,124	,053	,013	,076
	Sig.	,977	,307	,422	,072	,306	,662	,913	,534
Colesterol Total (mg/dl)	Cor. Pearson	-,281 (*)	-,286 (*)	-,201	-,145	-,123	-,117	-,118	,059
	Sig.	,036	,031	,146	,297	,310	,333	,331	,629
Triglicéridos (mg/dl)	Cor. Spear	-,018	-,120	-,135	,206	-,039	-,033	-,044	-,019
	Sig.	,895	,373	,332	,135	,751	,783	,719	,879
HDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	,010	,056	,043	-,197	-,160	-,181	-,157	,016
	Sig.	,940	,679	,755	,154	,185	,135	,194	,897
LDL-C (mg/dl)	Cor. Pearson	-,326 (*)	-,265 (*)	-,147	-,241	-,039	-,015	-,018	,055
	Sig.	,014	,046	,288	,079	,747	,902	,885	,649
Albumina (g/dl)	Cor. Pearson	-,053	-,089	-,103	,058	-,243 (*)	-,190	-,119	-,038
	Sig.	,698	,517	,462	,681	,042	,116	,328	,755
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor. Pearson	-,226	-,223	-,189	,034	,003	,077	,105	-,102
	Sig.	,097	,099	,175	,808	,978	,527	,385	,400
Urea (g/dl)	Cor. Pearson	,134	-,003	-,071	,090	,238 (*)	,029	-,078	,216
	Sig.	,330	,981	,611	,521	,047	,809	,520	,072
Creatinina (mg/dl)	Cor. Pearson	,022	-,157	-,199	,162	,499 (**)	,233	,096	,171
	Sig.	,876	,249	,153	,245	,000	,052	,427	,156
Fosf. Alcalina /L)	Cor. Spear	,067	,036	,030	-,194	-,044	,016	,041	-,268 (*)
	Sig.	,621	,788	,829	,159	,719	,898	,739	,025
Proteínas Totales (g/dL)	Cor. Pearson	,020	,022	-,021	-,043	-,213	-,119	-,060	,020
	Sig.	,883	,875	,880	,759	,079	,329	,623	,873
Ferritina (ng/ml)	Cor. Spear	-,058	-,040	-,022	,075	-,112	-,038	,015	-,140
	Sig.	,676	,768	,876	,592	,358	,757	,902	,249

La Tabla 67 muestra las correlaciones entre los ratios A $\beta$ 40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 y los parámetros bioquímicos en las dos cohortes de edad. El mayor número de correlaciones se encuentran en la cohorte de mayor edad.

**TABLA 67 : Correlación entre los ratios A $\beta$ 40, A $\beta$  42 y A $\beta$  17 y los parámetros bioquímicos en las dos cohortes de edad**

		≤64 años						≥65 años					
		A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 40libre	A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 40libre	A $\beta$ 17total/ A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 42libre	A $\beta$ 17total/ A $\beta$ 42total	A $\beta$ 42libre/ A $\beta$ 40libre	A $\beta$ 42total/ A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 40libre	A $\beta$ 17total/ A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17libre/ A $\beta$ 42libre	A $\beta$ 17total/ A $\beta$ 42total
Glucosa (mg/dl)	Cor Pearson	-,042	-,039	-,187	-,198	-,139	-,216	,003	-,102	,092	-,015	,215	,118
	Sig.	,758	,771	,168	,140	,306	,106	,980	,399	,448	,904	,074	,329
Colesterol Total (mg/dl)	Cor Pearson	-,157	-,237	-,303(*)	-,194	-,153	-,091	,050	,091	-,005	-,001	-,066	-,076
	Sig.	,248	,076	,023	,148	,262	,500	,680	,453	,969	,990	,587	,534
Triglicéridos (mg/dl)	CoR Spe	-,050	-,106	-,029	-,190	,002	-,083	-,070	-,051	-,020	-,011	,043	,085
	Sig.	,716	,432	,831	,156	,989	,538	,565	,674	,872	,927	,725	,486
HDL-C (mg/dl)	Cor Pearson	,081	-,033	,057	,191	-,048	,250	,081	-,050	-,087	-,114	-,149	-,155
	Sig.	,554	,805	,678	,154	,727	,061	,503	,683	,472	,348	,218	,199
LDL-C (mg/dl)	Cor Pearson	-,195	-,199	-,358(**)	-,190	-,157	-,156	,073	,159	,051	,058	-,040	-,056
	Sig.	,149	,138	,007	,157	,247	,248	,550	,189	,676	,634	,744	,647
Albumina (g/dl)	Cor Pearson	-,077	,113	-,058	,041	,054	-,140	-,096	-,099	-,249(*)	-,121	-,095	-,198
	Sig.	,578	,409	,675	,765	,696	,303	,428	,415	,037	,318	,435	,101
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor Pearson	-,048	-,111	-,150	-,182	-,177	-,141	,140	,303(*)	,071	,276(*)	,012	,107
	Sig.	,727	,414	,275	,179	,197	,300	,248	,011	,561	,021	,919	,378
Urea (g/dl)	Cor Pearson	,103	-,115	,068	-,045	-,035	,041	-,264(*)	-,171	-,199	-,110	,015	-,011
	Sig.	,454	,399	,622	,741	,798	,765	,027	,156	,099	,364	,899	,929
Creatinina (mg/dl)	Cor Pearson	-,073	-,222	-,169	-,179	-,114	-,058	-,289(*)	-,093	-,177	-,040	,091	,054
	Sig.	,598	,100	,218	,187	,405	,672	,015	,442	,143	,741	,452	,655
Fosf. Alcalina (L)	Cor Spe	,207	-,187	,050	-,002	-,064	,082	-,012	-,041	-,083	,007	-,078	-,088
	Sig.	,125	,164	,715	,987	,641	,544	,924	,736	,495	,952	,520	,470
Proteínas Totales (g/dL)	Cor Pearson	-,098	,181	-,100	-,009	,005	-,178	-,071	,041	-,127	,019	-,033	-,067
	Sig.	,475	,182	,468	,950	,972	,189	,564	,739	,297	,877	,789	,584
Ferritina (ng/ml)	Cor Spe	,006	-,185	,045	-,053	-,018	,045	-,122	-,108	-,162	-,007	-,046	-,091
	Sig.	,965	,172	,745	,696	,899	,741	,315	,372	,179	,952	,708	,452

### 5.5.4.1.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y Parámetros Bioquímicos en función del nivel de AF. Correlaciones.

#### 5.5.4.1.1.- Biomarcadores A $\beta$ en plasma y Parámetros Bioquímicos en función del nivel de AF en la cohorte de menor edad. Correlaciones.

La Tabla 68 muestra la correlación entre A $\beta$  40 con los parámetros bioquímicos en el grupo  $\leq 64$  años en función del nivel de AF. Encontramos las principales correlaciones entre la glucosa y el perfil lipídico (colesterol total y LDL-C) en el GMA y el GS.

**TABLA 68: Correlación entre A $\beta$  40 y sus ratios con los parámetros bioquímicos en  $\leq 64$  años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=37						Activos n=13						Sedentarios n= 10					
		A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 libre/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 libre/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 40 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 40 libre/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 40total	A $\beta$ 17/A $\beta$ 40total
Glucosa (mg/dl)	Cor Pearson	,257	-,068	-,245	,392 (*)	-	,191	,393	,409	-,113	,518	-	,262	,116	,038	,125	,738 (*)	-	,080
	Sig.	,136	,698	,157	<b>,020</b>	,537	,229	,553	,206	,186	,727	,084	,201	,465	,749	,917	,731	<b>,015</b>	,826
Colesterol Total (mg/dl)	Cor Pearson	,028	,218	,269	-,167	-	-,115	-,245	-,258	,023	-	-	-,532	-,839 (**)	-,806 (**)	,583	-	-	,110
	Sig.	,872	,207	,118	,336	,059	,240	,722	,443	,417	,944	,328	,212	,113	<b>,002</b>	<b>,005</b>	,077	,627	,762
Triglicéidos (mg/dl)	CoR Spe	-,182	-,072	,016	-,114	-	,066	,120	,118	-,022	,173	,089	,013	-,186	-,231	,227	,289	-	,562
	Sig.	,295	,680	,929	,515	,505	,678	,838	,711	,715	,945	,591	,782	,972	,606	,522	,529	,417	,091
HDL-C (mg/dl)	Cor Pearson	,192	,129	,052	,081	,063	,110	-,185	-,361	,316	-	-	-,311	-,369	-,325	,163	-	-	,584
	Sig.	,269	,462	,767	,644	,723	,309	,735	,566	,249	,317	,614	,601	,382	,293	,359	,653	,736	,076
LDL-C (mg/dl)	Cor Pearson	,045	,247	,296	-,184	-	-,287	-,320	-,222	-,134	-	-	-,528	-,556	-,466	,249	-	-	,493
	Sig.	,798	,152	,084	,290	<b>,042</b>	,131	,366	,310	,488	,677	,184	,123	,117	,095	,175	,487	,240	,147
Albumina (g/dl)	Cor Pearson	,075	-,059	-,122	,219	-	-,199	,024	,203	-,277	,078	,257	,113	-,171	-,243	,292	,104	-	,047
	Sig.	,670	,738	,485	,207	,426	,845	,536	,942	,527	,384	,809	,420	,772	,659	,529	,445	,790	,904
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor Pearson	-,171	-,088	-,012	-,061	-	-,083	-,291	-,351	,148	-	-	-,261	-,353	-,318	,128	,011	-	,757 (*)
	Sig.	,326	,615	,947	,729	,648	,695	,796	,360	,263	,646	,161	,496	,497	,351	,405	,743	,977	<b>,018</b>
Urea (g/dl)	Cor Pearson	,123	,269	,278	-,162	-	,205	,220	,146	,078	,004	-	,566	,489	,365	-	,609	-	,113
	Sig.	,481	,118	,106	,353	,720	,733	,523	,492	,651	,810	,989	,608	,112	,181	,334	,795	,082	,773
Creatinina (mg/dl)	Cor Pearson	,260	,191	,093	,113	-	,018	-,205	-,313	,183	-	,196	,520	,371	,244	-	,313	-	,491
	Sig.	,131	,271	,597	,516	,106	,209	,957	,522	,322	,569	,595	,542	,152	,325	,527	,834	,413	,180
Fosf. Alcalina (L)	Cor Spe	-,121	,092	,194	-,233	,004	-,342	,023	,324	-,512	,443	,204	-,398	,022	,183	-	,058	-	,248
	Sig.	,488	,597	,263	,179	,982	,667	,276	,943	,305	,089	,149	,524	,255	,951	,613	,269	,873	,491
Proteínas Totales (g/dL)	Cor Pearson	,108	-,087	-,179	,297	-	,093	,151	,141	-,051	,022	,283	-,383	-,174	-,063	-	,525	-	,272
	Sig.	,537	,621	,304	,083	,218	,469	,775	,640	,663	,874	,947	,373	,310	,655	,872	,779	,147	,479
Ferritina (ng/ml)	Cor Spe	-,166	,075	,199	-,265	,073	,265	,462	,446	-,081	,135	,013	-,110	-,199	-,193	,174	-	-	,218
	Sig.	,341	,667	,252	,124	,680	,457	,405	,131	,146	,803	,677	,968	,778	,608	,619	,655	,140	,572

Aβ 42 presenta una correlación negativa principalmente con la creatinina (Tabla 69).

**TABLA 69: Correlación entre Aβ 42 y sus ratios con los parámetros bioquímicos en ≤ 64 años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=37						Activos n=13					Sedentarios n= 10						
		Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ 42 libre/Aβ 42 total	Aβ 42 libre/Aβ 40 total	Aβ 42 total/Aβ 40 total	Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ 42 libre/Aβ 42 total	Aβ 42 libre/Aβ 40 total	Aβ 42 total/Aβ 40 total	Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ 42 libre/Aβ 42 total	Aβ 42 libre/Aβ 40 total	Aβ 42 total/Aβ 40 total
Glucosa (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,118 ,508	-,032 ,857	-,078 ,663	,077 ,665	- ,835	,038 ,827	,655 (*) ,021	,328 ,298	,059 ,855	,412 ,183	,654 (*) ,021	-,005 ,989	-,377 ,283	-,303 ,396	-,255 ,476	- ,837	-,543 ,104	- ,374
Colesterol Total (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,150 ,397	-,283 ,100	-,217 ,218	-,032 ,857	- ,231	-,430 (**) ,010	-,039 ,904	-,144 ,655	-,132 ,683	-,033 ,920	,053 ,869	,103 ,749	-,385 ,272	-,560 ,092	-,548 ,101	,394 ,260	- ,631	-,174 ,649
Triglicéridos (mg/dl)	CoR Spe Sig.	-,250 ,153	-,207 ,233	-,099 ,579	-,189 ,283	- ,340	-,153 ,381	-,070 ,828	-,159 ,621	-,134 ,677	,079 ,806	-,109 ,737	-,204 ,524	,234 ,515	-,206 ,567	-,294 ,410	,550 ,100	,265 ,459	-,162 ,655
HDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,201 ,254	-,075 ,669	-,193 ,274	,333 ,055	,117 ,510	-,130 ,455	,094 ,771	-,111 ,731	-,156 ,629	,120 ,710	,005 ,988	,131 ,684	-,222 ,537	-,136 ,707	-,102 ,778	-,055 ,879	-,156 ,667	-,043 ,906
LDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,160 ,366	-,209 ,227	-,121 ,496	-,097 ,586	- ,186	-,389 (**) ,021	-,077 ,813	-,020 ,952	,013 ,969	-,182 ,572	,145 ,652	,204 ,525	-,611 ,061	-,301 ,398	-,196 ,587	-,205 ,571	-,411 ,238	-,007 ,985
Albumina (g/dl)	Cor Pearson Sig.	-,053 ,768	,046 ,792	,064 ,717	-,172 ,331	- ,509	,057 ,747	-,084 ,796	,447 ,145	,498 ,100	-,326 ,301	,075 ,817	,262 ,410	-,152 ,697	-,157 ,688	-,142 ,715	-,074 ,849	-,177 ,649	-,021 ,958
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,118 ,506	-,185 ,288	-,179 ,311	,055 ,756	-,008 ,965	-,094 ,589	-,286 ,368	-,573 ,051	-,470 ,123	,023 ,943	-,270 ,396	-,172 ,593	-,197 ,611	-,555 ,121	-,585 ,098	,591 ,094	-,087 ,824	-,595 ,091
Urea (g/dl)	Cor Pearson Sig.	,185 ,295	-,029 ,868	-,141 ,425	,200 ,257	,064 ,720	-,199 ,253	,057 ,861	-,215 ,502	-,246 ,441	,214 ,504	-,164 ,610	,334 ,289	,750 (*) ,020	,533 ,140	,429 ,249	,026 ,947	,537 ,136	,391 ,298
Creatinina (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,047 ,793	-,277 ,107	-,366 (*) ,033	,248 ,157	- ,341	-,385 (*) ,022	-,068 ,835	-,608 (*) ,036	-,599 (*) ,039	,369 ,238	-,088 ,785	-,393 ,206	,357 ,346	-,003 ,995	-,088 ,822	,222 ,566	,164 ,673	-,182 ,640
Fosf. Alcalina (L)	Cor Spe Sig.	,139 ,431	-,285 ,097	-,379 (*) ,027	,392 (*) ,022	,168 ,343	-,338 (*) ,047	,130 ,688	,254 ,426	,207 ,519	-,041 ,900	,613 (*) ,034	,085 ,793	-,032 ,930	,289 ,419	,339 ,338	-,282 ,430	,208 ,563	,261 ,467
Proteínas Totales (g/dL)	Cor Pearson Sig.	-,033 ,854	-,045 ,796	-,017 ,922	,039 ,828	- ,403	-,004 ,982	-,109 ,735	,383 ,220	,442 ,150	-,299 ,344	-,234 ,464	,249 ,435	,066 ,865	,315 ,408	,344 ,365	-,296 ,439	-,269 ,484	,473 ,198
Ferritina (ng/ml)	Cor Spe Sig.	,089 ,617	-,152 ,383	-,257 ,143	,152 ,390	,179 ,312	-,215 ,215	-,080 ,804	-,074 ,820	-,042 ,896	-,008 ,981	-,365 ,243	-,329 ,297	-,346 ,361	-,402 ,284	-,376 ,319	,222 ,567	-,278 ,469	-,371 ,325

La Tabla 70 muestra las correlaciones de A $\beta$  17 con los parámetros bioquímicos. Es en el GS en el que más correlaciones aparecen, destacando la asociación negativa de casi todas las formas de A $\beta$  17 con los Triglicéridos.

**TABLA 70: Correlación entre A $\beta$  17 y sus ratios con los parámetros bioquímicos en  $\leq$  64 años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=37						Activos n=13						Sedentarios n= 10					
		A $\beta$ 17 libre plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 total plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 unido plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17total	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 42 libre	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total	A $\beta$ 17 libre plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 total plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17total	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 42 libre	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total	A $\beta$ 17 libre plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 total plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 unido plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17total	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 42 libre	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total
Glucosa (mg/dl)	Cor Pear	-,003	-,253	-,216	,355 (*)	-,110	-,208	,328	-,107	-,236	,458	,518	-,397	-,335	-,111	,002	-,233	,738 (*)	,080
	Sig.	,988	,142	,236	<b>,046</b>	,537	,229	,298	,740	,460	,135	,084	,201	,344	,761	,995	,517	<b>,015</b>	,826
Colesterol Total (mg/dl)	Cor Pear	-,323	-,235	-,116	-,134	-,327	-,204	-,076	-,287	-,244	-,492	,309	,389	-,377	-,503	-,425	,293	,176	,110
	Sig.	,063	,174	,526	,464	,059	,240	,814	,366	,444	,104	,328	,212	,283	,139	,221	,411	,627	,762
Triglicéridos (mg/dl)	Cor Pear	-,166	-,049	,070	-,117	-,118	-,073	,145	,280	,222	-,003	,173	,089	-,091	-,900 (**)	-,875 (**)	,854 (**)	,059	,737 (*)
	Sig.	,349	,781	,704	,523	,505	,678	,654	,378	,488	,992	,591	,782	,802	<b>,000</b>	<b>,001</b>	<b>,002</b>	,872	<b>,015</b>
HDL-C (mg/dl)	Cor Pear	,117	,147	,081	-,102	,063	,177	,069	-,179	-,208	,030	-,162	-,168	-,177	,260	,361	-,525	-,123	,584
	Sig.	,512	,400	,661	,578	,723	,309	,831	,577	,517	,926	,614	,601	,625	,468	,305	,119	,736	,076
LDL-C (mg/dl)	Cor Pear	-,345 (*)	-,285	-,171	-,091	,351 (*)	-,260	-,231	-,466	-,357	-,663 (*)	-,411	-,470	-,435	-,032	,130	-,307	-,409	,493
	Sig.	<b>,045</b>	,097	,348	,619	<b>,042</b>	,131	,470	,127	,254	<b>,022</b>	,184	,123	,209	,931	,721	,388	,240	,147
Albumina (g/dl)	Cor Pear	-,079	-,119	-,155	,128	-,141	-,034	-,076	,183	,223	-,172	,078	,257	,227	-,252	-,378	,388	,104	-,047
	Sig.	,658	,496	,398	,486	,426	,845	,815	,569	,485	,593	,809	,420	,557	,514	,316	,301	,790	,904
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor Pear	-,169	-,141	-,104	-,187	-,081	-,069	-,374	-,340	-,223	,345	-,431	-,218	-,424	-,698 (*)	-,643	,530	,011	,757 (*)
	Sig.	,339	,419	,572	,305	,648	,695	,231	,280	,487	,272	,161	,496	,256	<b>,037</b>	,062	,142	,977	<b>,018</b>
Urea (g/dl)	Cor Pear	,040	-,056	-,118	,134	,064	-,060	,035	-,042	-,056	,009	,004	-,165	,743 (*)	,301	,062	,267	,609	-,113
	Sig.	,821	,749	,520	,464	,720	,733	,914	,896	,862	,978	,989	,608	<b>,022</b>	,431	,873	,487	,082	,773
Creatinina (mg/dl)	Cor Pear	-,123	-,278	-,258	-,015	-,282	-,218	,028	-,094	-,121	,345	-,171	,196	,380	-,149	-,319	,368	,313	-,491
	Sig.	,487	,106	,154	,933	,106	,209	,930	,771	,709	,272	,595	,542	,313	,701	,404	,330	,413	,180
Fosf. Alcalina (L)	Cor Pear	,081	-,089	-,143	-,302	,004	-,075	,112	,162	,118	,149	,690 (*)	,204	-,157	,376	,485	-,361	,058	,248
	Sig.	,649	,610	,436	,093	,982	,667	,729	,614	,714	,645	<b>,013</b>	,524	,665	,284	,155	,306	,873	,491
Proteínas Totales (g/dL)	Cor Pear	-,087	-,236	-,322	-,080	-,217	-,126	-,029	,420	,437	-,198	,022	,283	,364	,218	,111	,106	,525	,272
	Sig.	,626	,173	,073	,665	,218	,469	,929	,174	,155	,538	,947	,373	,336	,574	,775	,787	,147	,479
Ferritina (ng/ml)	Cor Pear	,057	-,055	-,085	,118	,073	-,130	-,011	,094	,089	,183	,135	,013	-,477	-,420	-,301	,201	-,532	-,218
	Sig.	,747	,755	,645	,521	,680	,457	,974	,772	,784	,569	,677	,968	,195	,261	,431	,605	,140	,572

### 5.5.4.1.2- Biomarcadores Aβ en plasma y Parámetros Bioquímicos en función del nivel de AF en la cohorte de mayor edad. Correlaciones.

En la cohorte de mayor edad aparecen un gran número de correlaciones entre todas las formas Aβ40 con los parámetros bioquímicos principalmente en el GS y en el GA (Tabla 71)

**TABLA 71: Correlación entre Aβ 40 y sus ratios con los parámetros bioquímicos en ≥ 64 años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=16						Activos n=38						Sedentarios n= 17					
		Aβ 40 libre en plasma, pg/ml	Aβ 40 total en plasma, pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, pg/ml	Aβ40 libre/Aβ 40total	Aβ17total/Aβ40total	Aβ17/Aβ40	Aβ 40 libre en plasma, pg/ml	Aβ 40 total en plasma, pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, pg/ml	Aβ40 libre/Aβ 40total	Aβ17total/Aβ40total	Aβ17/Aβ40	Aβ 40 libre en plasma, pg/ml	Aβ 40 total en plasma, pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, pg/ml	Aβ40 libre/Aβ 40total	Aβ17total/Aβ40total	Aβ17/Aβ40
Glucosa (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,063	,087	,139	-,274	-,136	-,005	-,184	-,111	,041	,032	,078	-,025	,552 (*)	,751 (**)	,796 (**)	-,442	,231	-,058
		,824	,757	,622	,323	,628	,987	,269	,506	,809	,847	,641	,880	,022	,001	,000	,076	,372	,825
Colesterol Total (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,060	,052	,093	-,198	,329	,372	-,192	-,205	-,097	,079	,021	,002	-,299	-,531 (*)	-,610 (**)	,480	-,277	-,244
		,832	,853	,743	,480	,231	,172	,248	,216	,561	,638	,902	,989	,244	,028	,009	,051	,282	,345
Triglicéridos (mg/dl)	CoR Spe Sig.	,446	,208	,083	,135	,069	-,031	-,272	-,156	,037	-,066	-,080	-,176	,038	-,016	-,042	,067	,086	,143
		,096	,457	,769	,632	,807	,913	,099	,350	,824	,692	,634	,291	,884	,952	,872	,799	,743	,585
HDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,471	-,408	-,330	,206	-,206	-,206	-,112	-,205	-,244	,139	-,076	-,003	-,128	-,211	-,237	,189	,074	-,331
		,077	,131	,229	,462	,460	,461	,504	,216	,140	,405	,649	,986	,623	,417	,360	,467	,779	,194
LDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,063	,234	,275	-,362	,377	,439	-,070	-,067	,045	,050	,094	,062	-,353	-,546 (*)	-,603 (*)	,424	-,311	-,243
		,822	,402	,321	,185	,166	,102	,677	,688	,790	,766	,576	,712	,165	,023	,010	,090	,225	,348
Albumina (g/dl)	Cor Pearson Sig.	-,171	-,048	,010	-,068	,047	-,012	,115	,085	,077	,097	,280	,181	-,532 (*)	-,565 (*)	-,539 (*)	,155	,431	-,025
		,543	,866	,973	,809	,868	,966	,490	,612	,645	,563	,088	,276	,028	,018	,025	,553	,084	,924
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,402	-,276	-,188	-,093	,282	,722 (**)	,198	,357 (*)	,429 (**)	-,208	-,108	-,091	-,236	-,070	,021	-,399	,048	-,090
		,138	,320	,501	,742	,309	,002	,233	,028	,007	,211	,517	,585	,361	,790	,937	,112	,854	,731
Urea (g/dl)	Cor Pearson Sig.	-,167	-,189	-,174	,207	,032	-,234	,472 (**)	,489 (**)	-,195	-,597 (**)	-,298	-,090	,667 (**)	,791 (**)	,795 (**)	-,286	,105	-,111
		,552	,500	,535	,460	,910	,401	,003	,002	,240	,000	,069	,590	,003	,000	,000	,265	,690	,672
Creatinina (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,557 (*)	,360	,233	,106	,236	-,149	,738 (**)	,718 (**)	-,302	-,801 (**)	-,262	-,025	,681 (**)	,758 (**)	,740 (**)	-,124	,194	-,117
		,031	,187	,403	,707	,397	,597	,000	,000	,066	,000	,112	,882	,003	,000	,001	,634	,455	,654
Fosf. Alcalina (L)	Cor Spe Sig.	,069	,280	,333	-,466	,249	,510	-,068	-,076	-,068	,001	-,134	-,065	,574 (*)	,701 (**)	,714 (**)	-,282	,051	-,060
		,808	,312	,226	,080	,370	,052	,684	,649	,686	,997	,422	,699	,016	,002	,001	,272	,847	,820
Proteínas Totales (g/dL)	Cor Pearson Sig.	-,303	-,120	-,029	-,258	,390	,464	-,070	-,105	-,112	,138	-,232	-,170	-,609 (**)	-,479	-,376	,253	,299	-,151
		,272	,670	,919	,353	,151	,081	,682	,536	,510	,414	,168	,316	,009	,052	,137	,328	,244	,562
Ferritina (ng/ml)	Cor Spe Sig.	,210	,274	,266	-,201	-,228	,147	-,136	-,177	-,209	,053	-,225	-,227	,027	-,083	-,133	,246	,205	-,144
		,454	,323	,338	,472	,415	,601	,417	,289	,207	,754	,175	,170	,917	,752	,611	,341	,431	,581

La Tabla 72 muestra las correlaciones entre Aβ42 y los parámetros bioquímicos, están aparecien principalmente en el GS. En el GA Aβ42 libre y sus ratios presentan correlación con la creatinina.

**TABLA 72: Correlación entre Aβ 42 y sus ratios con los parámetros bioquímicos en ≥ 64 años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=16						Activos n=38						Sedentarios n= 17					
		Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ4 2libre/Aβ 42total	Aβ 42libre/Aβ 40total	Aβ 42total/Aβ 40total	Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ4 2libre/Aβ 42total	Aβ 42libre/Aβ 40total	Aβ 42total/Aβ 40total	Aβ 42 libre en plasma, pg/ml	Aβ 42 total en plasma, pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, pg/ml	Aβ4 2libre/Aβ 42total	Aβ 42libre/Aβ 40total	Aβ 42total/Aβ 40total
Glucosa (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,060	-,163	-,185	,060	-,080	-,279	-,119	-,068	-,049	-,031	,016	-,060	-,509 (*)	,611 (**)	,539 (*)	,026	,092	-,174
		,832	,561	,509	,832	,777	,315	,478	,685	,770	,855	,926	,723	,037	,009	,026	,922	,727	,504
Colesterol Total (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,165	,197	,172	-,148	,145	,151	-,141	-,024	-,006	-,279	,040	,148	-,277	-,652 (**)	-,726 (**)	,357	-,012	-,136
		,557	,481	,540	,598	,606	,592	,397	,888	,973	,089	,810	,376	,281	,005	,001	,159	,964	,602
Triglicéridos (mg/dl)	CoR Spe Sig.	,110	,016	-,040	,143	,093	-,210	-,193	-,061	-,047	-,259	,029	,067	-,074	-,155	-,168	,133	-,231	-,252
		,696	,954	,886	,611	,740	,452	,245	,715	,780	,072	,862	,688	,778	,553	,520	,611	,373	,329
HDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,057	-,203	-,304	,347	,324	,063	-,142	-,232	-,225	,213	,097	,176	,128	,013	-,056	,137	,395	,321
		,841	,468	,271	,205	,239	,823	,397	,161	,175	,198	,563	,290	,624	,962	,831	,600	,117	,209
LDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,111	,324	,372	-,379	,013	,182	-,017	,119	,131	-,295	,116	,234	-,361	-,673 (**)	-,709 (**)	,235	-,034	-,114
		,694	,239	,172	,163	,963	,517	,918	,477	,431	,072	,488	,158	,155	,003	,001	,364	,898	,664
Albumina (g/dl)	Cor Pearson Sig.	,121	,252	,271	-,073	,310	,388	-,192	-,209	-,146	,157	,251	,308	-,469	-,474	-,376	,186	,128	,130
		,668	,365	,329	,795	,261	,153	,248	,207	,382	,347	,129	,060	,058	,055	,137	,474	,624	,618
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,041	,266	,379	-,304	,304	,810 (**)	,033	,107	,127	-,101	-,065	-,063	-,027	-,214	-,276	,184	,235	-,096
		,886	,339	,163	,270	,271	,000	,843	,521	,448	,545	,699	,709	,918	,409	,284	,480	,364	,713
Urea (g/dl)	Cor Pearson Sig.	-,059	-,023	,003	-,073	,035	,177	,278	,021	-,070	,152	,426 (**)	,228	,673 (**)	,643 (**)	,489 (*)	,227	,141	-,194
		,835	,936	,993	,796	,901	,527	,091	,899	,676	,363	,008	,168	,003	,005	,046	,382	,589	,455
Creatinina (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,437	,376	,258	,234	,237	,119	,619 (**)	,258	,132	,334 (*)	,377 (*)	,087	,464	,540 (*)	,469	,092	-,092	-,283
		,103	,167	,353	,402	,395	,672	,000	,118	,430	,040	,020	,602	,061	,025	,057	,725	,726	,272
Fosf. Alcalina (L)	Cor Spe Sig.	,137	,443	,597 (*)	-,324	,158	,390	-,065	-,074	-,065	,012	,001	,028	,115	-,136	-,286	,277	-,273	,753 (*)
		,626	,098	,019	,238	,573	,151	,699	,657	,697	,942	,995	,866	,600	,602	,266	,282	,290	,000
Proteínas Totales (g/dL)	Cor Pearson Sig.	,012	,288	,380	-,436	,204	,598 (*)	-,217	-,176	-,126	,110	-,156	,158	-,588 (*)	-,390	-,195	,442	,162	,207
		,967	,298	,163	,105	,466	,019	,197	,297	,458	,517	,357	,349	,013	,121	,453	,076	,533	,426
Ferritina (ng/ml)	Cor Spe Sig.	-,077	,159	,257	-,259	-,200	-,093	-,160	-,231	-,213	,324 (*)	-,093	,203	-,093	-,151	-,152	,018	-,197	-,071
		,784	,571	,355	,352	,476	,742	,337	,163	,200	,047	,579	,221	,724	,563	,559	,944	,449	,787

La Tabla 73 muestra las correlaciones entre A $\beta$ 17 y los parámetros bioquímicos. El mayor número de asociaciones aparecen en el GS al igual que ocurría para A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42.

**TABLA 73: Correlación entre A $\beta$  17 y sus ratios con los parámetros bioquímicos en  $\geq 64$  años en función del Nivel de AF**

		Muy Activos n=16						Activos n=38						Sedentarios n= 17					
		A $\beta$ 17 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17 total	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 42 libre	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total	A $\beta$ 17 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17 total	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 42 libre	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total	A $\beta$ 17 libre en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 total en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 unido en plasma, pg/ml	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 17 total	A $\beta$ 17 libre/A $\beta$ 42 libre	A $\beta$ 17 total/A $\beta$ 42 total
Glucosa (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,121 ,666	-,076 ,786	-,050 ,861	,049 ,863	- ,136 ,628	-,005 ,987	,000 ,999	-,018 ,912	-,029 ,865	,028 ,866	,078 ,641	- ,025 ,880	,594 (*) ,012	,374 ,139	,173 ,506	,028 ,914	,231 ,372	- ,058 ,825
Colesterol Total (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,310 ,261	,239 ,391	,132 ,639	-,013 ,965	,329 ,231	,372 ,172	-,117 ,483	-,089 ,595	-,089 ,594	,006 ,970	,021 ,902	,002 ,989	-,432 ,083	-,514 (*) ,035	-,423 ,090	,256 ,321	- ,277 ,282	- ,244 ,345
Triglicéridos (mg/dl)	CoR Spe Sig.	,074 ,793	,132 ,640	,115 ,683	-,006 ,984	,069 ,807	-,031 ,913	-,167 ,315	-,171 ,304	-,190 ,252	,022 ,895	- ,080 ,634	- ,176 ,291	-,006 ,983	,079 ,762	,100 ,702	- ,202 ,437	- ,086 ,743	-,143 ,585
HDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	-,178 ,527	-,367 ,179	-,347 ,206	-,019 ,947	- ,206 ,460	-,206 ,461	-,162 ,330	-,135 ,419	-,102 ,541	-,095 ,572	,076 ,649	,003 ,986	-,123 ,638	-,282 ,273	-,287 ,264	,365 ,149	,074 ,779	- ,331 ,194
LDL-C (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,371 ,174	,359 ,189	,241 ,387	,049 ,863	,377 ,166	,439 ,102	,001 ,998	,031 ,852	,027 ,874	,021 ,899	,094 ,576	,062 ,712	-,493 (*) ,045	-,533 (*) ,028	-,418 ,095	,246 ,341	- ,311 ,225	- ,243 ,348
Albumina (g/dl)	Cor Pearson Sig.	-,083 ,770	-,094 ,740	-,083 ,768	,132 ,639	,047 ,868	-,012 ,966	-,194 ,242	-,179 ,282	-,117 ,486	-,045 ,788	- ,280 ,088	- ,181 ,276	-,638 (**) ,006	-,414 ,099	-,201 ,440	- ,091 ,729	- ,431 ,084	- ,025 ,924
Ac. Úrico (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,037 ,895	,373 ,171	,464 ,081	-,204 ,467	,282 ,309	,722 (**) ,002	,039 ,816	,054 ,747	,065 ,700	-,179 ,283	- ,108 ,517	- ,091 ,585	-,139 ,595	-,190 ,465	-,167 ,522	,117 ,653	- ,048 ,854	- ,090 ,731
Urea (g/dl)	Cor Pearson Sig.	,003 ,992	-,392 ,149	-,534 (*) ,040	,433 ,107	,032 ,910	-,234 ,401	,201 ,226	,021 ,898	-,070 ,675	,245 ,139	- ,298 ,069	- ,090 ,590	,641 (**) ,006	,303 ,237	,064 ,809	,141 ,591	,105 ,690	- ,111 ,672
Creatinina (mg/dl)	Cor Pearson Sig.	,477 ,072	,006 ,983	-,273 ,324	,582(*) ,023	,236 ,397	-,149 ,597	,488 (**) ,002	,231 ,163	,111 ,509	,174 ,297	- ,262 ,112	- ,025 ,882	,702 (**) ,006	,320 ,210	,055 ,834	,173 ,505	,194 ,455	- ,117 ,654
Fosf. Alcalina (L)	Cor Spe Sig.	,290 ,295	,569 (*) ,027	,640 (*) ,010	-,329 ,232	,351 ,199	,448 ,094	-,131 ,434	-,077 ,645	-,042 ,801	-,215 ,194	,134 ,422	,065 ,699	,448 ,071	,325 ,203	,184 ,481	,160 ,540	,051 ,847	-,060 ,820
Proteínas Totales (g/dL)	Cor Pearson Sig.	,050 ,860	,227 ,415	,218 ,435	,145 ,605	,390 ,151	,464 ,081	-,193 ,253	-,182 ,281	-,144 ,395	,118 ,486	- ,232 ,168	- ,170 ,316	-,656 (**) ,004	-,189 ,467	,083 ,750	- ,347 ,173	- ,299 ,244	-,151 ,562
Ferritina (ng/ml)	Cor Spe Sig.	-,343 ,211	,004 ,990	,346 ,206	-,715 (**) ,003	- ,354 ,196	-,177 ,628	-,292 ,075	-,390 (*) ,016	-,223 ,179	-,037 ,823	- ,225 ,175	- ,227 ,170	-,102 ,697	,025 ,924	,080 ,761	- ,114 ,662	- ,205 ,431	-,144 ,581

### 5.5.5.- Función cognitiva y relación con la TA. Correlaciones.

Encontramos una fuerte asociación entre la velocidad de procesamiento visual de la información (TMT) y la atención dividida y cálculo (PASAT) y el Test T@M con la TAS y TAD (Tabla 74).

**TABLA 74 : Correlación entre los Test de Función Cognitiva y la Tensión Arterial en el total de la muestra**

		TAS	TAD
TMT parte A	Corr S	,214 (*)	,199(*)
	Sig.	<b>,014</b>	<b>,023</b>
TMT parte B	Corr S	,228 (**)	,259 (**)
	Sig.	<b>,009</b>	<b>,003</b>
PASAT 1	Corr S	-,252 (**)	-,189 (**)
	Sig.	<b>,004</b>	<b>,031</b>
PASAT 2	Corr S	-,325 (**)	-,199 (**)
	Sig.	<b>,000</b>	<b>,022</b>
<b>T@M</b>	Corr P	-,248(**)	-,181(*)
	Sig.	<b>,004</b>	<b>,038</b>
Memoria Inmediata	Corr P	-,093	-,224(**)
	Sig.	,289	<b>,010</b>
Memoria de Orientación temporal	Corr P	,016	,107
	Sig.	,855	,223
Memoria Remota Semántica	Corr P	-,072	,048
	Sig.	,414	,583
Memoria Evocación Libre	Corr P	-,222(*)	-,168
	Sig.	<b>,011</b>	,055
Memoria de Evocación con Pistas	Corr P	-,232(**)	-,132
	Sig.	<b>,008</b>	,134
<b>MMSE</b>	Corr P	-,038	-,171
	Sig.	,667	,051
Retención	Corr P	-,001	-,093
	Sig.	,993	,290
Atención y Calculo	Corr P	,016	-,148
	Sig.	,855	,091
Recuerdo	Corr P	-,037	-,106
	Sig.	,671	,228
Lenguaje	Corr P	-,052	-,160
	Sig.	,554	,068

La Tabla 75 muestra las correlaciones entre los test de función cognitiva y la TA en las dos cohortes de edad.

La cohorte de menor edad presenta correlación negativa entre; la atención dividida y el cálculo con la TAS; el test T@M con la TAD; el sub-test de Memoria de evocación libre con la TAD.

En la cohorte de mayor edad encontramos correlación positiva entre la velocidad de procesamiento visual de la información y la TA tanto sistólica como diastólica y correlación negativa entre el sub-test de memoria inmediata y la TAD.

**TABLA 75: Correlación entre los Test de Función Cognitiva y la Tensión Arterial en las dos cohortes de edad**

		≤64 años		≥ 65 años	
		TAS	TAD	TAS	TAD
TMT parte A	Corr S	,094	,91	,090	,070
	Sig.	,473	,143	,453	,562
TMT parte B	Corr S	,118	,180	,272 (*)	,320 (**)
	Sig.	,368	,169	<b>,022</b>	<b>,007</b>
PASAT 1	Corr S	-,141	-,177	-,186	-,159
	Sig.	,282	,176	,119	,186
PASAT 2	Corr S	-,305 (*)	-,206	-,208	-,162
	Sig.	<b>,018</b>	,115	,082	,178
<b>T@M</b>	Corr P	-,241	-,302(*)	-,091	-,031
	Sig.	,064	<b>,019</b>	,452	,799
Memoria Inmediata	Corr P	-,181	-,225	-,076	-,246(*)
	Sig.	,167	,084	,527	<b>,038</b>
Memoria de Orientación temporal	Corr P	.(a)	.(a)	,049	,156
	Sig.	.	.	,684	,194
Memoria Remota Semántica	Corr P	-,199	,017	,072	,104
	Sig.	,127	,899	,551	,387
Memoria Evocación Libre	Corr P	-,203	-,271(*)	-,077	-,031
	Sig.	,119	<b>,036</b>	,523	,800
Memoria de Evocación con Pistas	Corr P	-,211	-,232	-,093	-,011
	Sig.	,105	,074	,442	,930
<b>MMSE</b>	Corr P	-,142	-,254	,052	-,102
	Sig.	,278	,050	,666	,397
Retención	Corr P	-,055	-,174	,038	-,024
	Sig.	,676	,183	,752	,840
Atención y Calculo	Corr P	.(a)	.(a)	,049	-,190
	Sig.	.	.	,684	,112
Recuerdo	Corr P	-,137	-,205	,053	-,024
	Sig.	,295	,115	,663	,843
Lenguaje	Corr P	-,106	-,092	-,010	-,215
	Sig.	,419	,482	,931	,072

### 5.5.6.- Función Cognitiva y relación con la Composición Corporal (CC). Correlaciones

La Tabla 76 muestra las correlaciones entre los test de función cognitiva y los parámetros de composición corporal en el total de la muestra. Principalmente encontramos correlación entre la velocidad de procesamiento visual de la información y la atención dividida y cálculo y T@M, memoria de evocación libre y memoria de evocación con pistas con el IMC, perímetro abdominal, porcentaje de grasa corporal, y kilos de grasa corporal.

**TABLA 76: Correlación entre los Test de Función Cognitiva y la Composición Corporal en el total de la muestra**

		IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal	Kilos de Masa Magra	Kilos de Agua corporal	Bioimpedancia
TMT A	Cor	,153	,175 (*)	,148	,128	-,040	-,038	-,146
	Sig	,080	<b>,046</b>	,093	,144	,653	,663	,096
TMT B	Cor	,283 (**)	,249 (**)	,279 (**)	,278 (**)	,102	,100	-,247 (**)
	Sig	<b>,001</b>	<b>,004</b>	<b>,001</b>	<b>,001</b>	,246	,254	<b>,005</b>
PASAT 1	Cor	-,227 (**)	-,207 (*)	-,232 (**)	-,210 (*)	-,036	-,032	,154
	Sig	<b>,009</b>	<b>,018</b>	<b>,008</b>	<b>,016</b>	,681	,720	,078
PASAT 2	Cor	-,236 (**)	-,268 (**)	-,235 (**)	-,210 (*)	-,039	-,035	,211 (*)
	Sig	<b>,007</b>	<b>,002</b>	<b>,007</b>	<b>,016</b>	,658	,692	<b>,016</b>
T@M	Cor	-,298 (**)	-,386 (**)	-,372 (**)	-,354 (**)	-,036	-,038	,106
	Sig	<b>,001</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,680	,663	,229
Memoria Inmediata	Cor	-,032	-,009	,102	,002	-,238 (**)	-,238 (**)	,153
	Sig	,720	,920	,247	,984	<b>,006</b>	<b>,006</b>	,082
Memoria Orientación temporal	Cor	-,111	-,123	-,116	-,118	-,067	-,067	,039
	Sig	,206	,162	,187	,178	,445	,445	,655
Memoria Remota Semántica	Cor	,099	,060	,071	,073	,097	,097	-,021
	Sig	,259	,493	,423	,404	,268	,268	,814
Memoria Evocación Libre	Cor	-,320 (**)	-,394 (**)	-,382 (**)	-,354 (**)	-,012	-,015	,130
	Sig	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,891	,865	,139
Memoria Evocación con Pistas	Cor	-,307 (**)	-,393 (**)	-,424 (**)	-,388 (**)	,026	,025	,030
	Sig	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,768	,780	,738
MMSE	Cor	-,099	-,031	-,016	-,062	-,132	-,131	,173 (*)
	Sig	,261	,729	,853	,481	,132	,137	<b>,048</b>
Retención	Cor	,144	,075	,157	,126	-,074	-,073	-,048
	Sig	,100	,394	,074	,153	,401	,409	,590
Atención y Calculo	Cor	-,077	-,096	-,096	-,089	-,020	-,019	,002
	Sig	,385	,274	,274	,310	,823	,833	,979
Recuerdo	Cor	-,089	-,016	-,001	-,042	-,114	-,112	,182 (*)
	Sig	,311	,855	,993	,632	,195	,201	<b>,038</b>
Lenguaje	Cor	-,073	-,028	-,054	-,096	-,110	-,109	,022
	Sig	,405	,755	,538	,275	,212	,214	,807

La Tabla 77 recoge las correlaciones entre los parámetros de composición corporal y los Test de función cognitiva en los dos grupos de edad.

En los  $\geq 65$  años encontramos relación positiva entre TMT A y el IMC, perímetro abdominal, y porcentaje de grasa corporal y relación negativa entre PAST 1 y 2 y todas las variables de CC (Tabla 77).

**TABLA 77: Correlación entre Composición Corporal y los Test de Función Cognitiva en los dos grupos de Edad**

		Edad $\leq 64$ años				Edad $\geq 65$ años			
		IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal	IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal
TMT A	Cor	,165	,099	,114	,089	,041	,045	,016	,004
	Sig	,208	,452	,384	,501	,731	,709	,893	,976
TMT B	Cor	,275(*)	,162	,217	,195	,248(*)	,249(*)	,239(*)	,233
	Sig	<b>,033</b>	,217	,096	,136	<b>,037</b>	<b>,036</b>	<b>,044</b>	,051
PASAT 1	Cor	-,029	,044	-,126	-,032	-,275(*)	-,249(*)	-,222	-,270(*)
	Sig	,824	,739	,339	,810	<b>,020</b>	<b>,036</b>	,063	<b>,023</b>
PASAT 2	Cor	,019	,065	,086	,107	-,301(*)	-,287(*)	-,272(*)	-,303(*)
	Sig	,886	,623	,514	,414	<b>,011</b>	<b>,015</b>	<b>,022</b>	<b>,010</b>

Encontramos que el Test T@M, la memoria de evocación libre y la memoria de evocación con pistas se correlacionan negativamente con la composición corporal en las dos cohortes de edad (Tabla 77).

**TABLA 77(continuación): Correlación entre Composición Corporal y los Test de Función Cognitiva en los dos grupos de Edad**

		Edad $\leq 64$ años				Edad $\geq 65$ años			
		IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal	IMC	Per. Abdominal	Por. Grasa corporal	Kilos grasa corporal
T@M	Cor	-,241	-,245	-,260(*)	-,229	-,205	-,268(*)	-,278(*)	-,260(*)
	Sig	,064	,060	<b>,045</b>	,079	,086	<b>,024</b>	<b>,019</b>	<b>,028</b>
M. Inmediata	Cor	-,057	-,081	,011	-,012	-,010	,011	,073	,016
	Sig	,666	,541	,933	,926	,934	,931	,544	,894
M. Remota Semántica	Cor	,150	,194	,211	,213	,085	,035	-,003	,040
	Sig	,252	,137	,106	,102	,481	,773	,980	,741
M. Evocación Libre	Cor	-,257(*)	-,253	-,257(*)	-,237	-,244(*)	-,272(*)	-,266(*)	-,258(*)
	Sig	<b>,047</b>	,051	,048	,068	<b>,040</b>	<b>,022</b>	<b>,025</b>	<b>,030</b>
M. Evocación con Pistas	Cor	-,274(*)	-,277(*)	-,320(*)	-,272(*)	-,227	-,280(*)	-,353(**)	-,313(**)
	Sig	<b>,034</b>	<b>,032</b>	<b>,013</b>	<b>,036</b>	,057	<b>,018</b>	<b>,003</b>	<b>,008</b>
MMSE	Cor	-,116	-,100	-,073	-,079	,001	,065	,056	,030
	Sig	,378	,449	,578	,549	,992	,588	,645	,803
Retención	Cor	,081	-,033	,059	,058	,157	,150	,177	,130
	Sig	,537	,803	,654	,659	,192	,211	,140	,280
Recuerdo	Cor	-,128	-,086	-,040	-,051	-,012	,059	,041	,029
	Sig	,331	,516	,761	,701	,923	,626	,737	,813
Lenguaje	Cor	-,040	,001	,007	-,030	-,040	,001	,007	-,030
	Sig	,743	,992	,951	,807	,743	,992	,951	,807

### 5.5.7.- Función Cognitiva y relación con los Parámetros Bioquímicos. Correlaciones

La Tabla 78 muestra las correlaciones entre los test de función cognitiva y los parámetros bioquímicos en el total de la muestra. Encontramos que la mayor correlación se presenta para T@M y la memoria de evocación libre con; la Glucosa, los Triglicéridos, el Ácido Úrico y la Creatinina mediante una correlacionan negativamente.

**TABLA 78 : Correlación entre los Test de Función Cognitiva y los parámetros bioquímicos en el total de la muestra**

		Glucosa	CT	Triglic	HDL-C	LDL-C	Albumina	Ac. Úrico	Urea	Creatini	Fosf Alca	Prote Totales	Ferritina
TMT A	Cor	,130	-,088	-,031	-,026	-,053	-,208 (*)	,116	-,028	,031	-,078	-,106	-,026
	Sig	,138	,315	,729	,765	,550	<b>,017</b>	,191	,755	,726	,373	,056	,766
TMT B	Cor	,123	-,117	,019	-,099	-,098	-,194(*)	,180(*)	-,127	,061	-,102	-,092	,125
	Sig	,161	,182	,827	,259	,265	<b>,027</b>	<b>,040</b>	,149	,490	,245	,301	,155
PASAT 1	Cor	-,160	,105	,023	,011	,104	,113	-,148	,010	-,106	,036	,042	-,015
	Sig	,067	,233	,798	,900	,238	,199	,094	,911	,231	,683	,640	,865
PASAT 2	Cor	-,124	,082	-,032	,003	,088	,129	-,118	-,012	-,115	,013	,066	,024
	Sig	,159	,352	,715	,973	,320	,142	,181	,892	,192	,880	,457	,790
T@M	Cor	-,244 (**)	-,014	-,218 (*)	,131	-,005	,191 (*)	-,225 (**)	-,070	-,244 (**)	-,010	-,016	-,041
	Sig	<b>,005</b>	,869	<b>,012</b>	,135	,952	,030	<b>,010</b>	,431	<b>,005</b>	,910	,859	,646
Memoria Inmediata	Cor	-,011	-,001	,033	-,067	,040	-,123	-,119	-,048	-,095	,116	-,057	-,068
	Sig	,903	,987	,706	,447	,653	,164	,178	,586	,282	,186	,521	,442
Memoria Orientación temporal	Cor	-,125	,090	-,115	,144	,068	-,131	-,008	-,021	-,063	,052	-,123	-,055
	Sig	,154	,304	,192	,101	,437	,136	,926	,811	,474	,554	,163	,533
Memoria Remota	Cor	-,039	-,034	-,011	-,047	-,041	-,170	,050	-,085	-,057	,009	-,003	-,010
	Sig	,657	,700	,898	,595	,642	,053	,573	,336	,518	,920	,975	,914
Memoria Evocación Libre	Cor	-,248 (**)	-,013	-,295 (**)	,183(*)	-,002	,232(**)	-,201(*)	-,052	-,217(*)	-,019	,001	,014
	Sig	<b>,004</b>	,882	<b>,001</b>	<b>,037</b>	,981	<b>,008</b>	<b>,022</b>	,555	<b>,013</b>	,833	,988	,878
Memoria Evocación Pistas	Cor	-,192 (*)	-,018	-,148	,093	-,022	,179(*)	-,183(*)	,025	-,201(*)	-,048	-,040	-,093
	Sig	<b>,028</b>	,834	,092	,293	,803	,042	,038	,778	<b>,022</b>	,587	,656	,295
MMSE	Cor	-,003	-,026	,051	-,068	-,028	,015	-,123	,089	-,104	,172(*)	,016	-,125
	Sig	,974	,770	,561	,441	,749	,868	,162	,317	,239	,049	,860	,155
Retención	Cor	-,041	-,143	,004	-,106	-,099	-,006	-,056	-,061	-,031	,156	,029	-,025
	Sig	,641	,104	,968	,227	,260	,947	,528	,489	,727	,076	,741	,778
Atención y Cálculo	Cor	-,132	,104	,115	-,122	,138	-,087	-,041	-,001	-,053	,097	-,113	-,074
	Sig	,132	,235	,192	,166	,116	,326	,643	,989	,551	,268	,203	,403
Recuerdo	Cor	,017	-,041	,035	-,053	-,049	,035	-,110	,107	-,076	,161	,041	-,109
	Sig	,843	,639	,694	,550	,581	,694	,214	,227	,388	,067	,641	,216
Lenguaje	Cor	,113	-,001	-,031	,019	,018	,005	-,091	-,022	-,179(*)	,120	-,065	-,106
	Sig	,201	,989	,728	,828	,842	,956	,306	,802	<b>,041</b>	,172	,466	,229

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En la cohorte de menor edad aparece correlación entre el test T@M y la memoria de evocación con pistas con; los triglicéridos, la albúmina, el ácido úrico y la creatinina (Tabla 78).

**TABLA 78 : Correlación entre los Test de Función Cognitiva y los parámetros bioquímicos en ≤64 años**

		Glucosa	CT	Tri	HDL-C	LDL-C	Albumina	Ac. Úrico	Urea	Creatini	Fosf Alca	Prote Totales	Ferritina
TMT A	Cor	-,147	,070	-,008	,068	,029	-,229	,039	,030	,085	,079	-,174	-,032
	Sig	,263	,597	,950	,604	,828	,081	,772	,820	,523	,549	,188	,810
TMT B	Cor	-,006	-,081	,024	-,029	-,101	-,158	,120	-,049	,057	,029	-,077	,086
	Sig	,964	,538	,858	,828	,443	,231	,365	,711	,670	,824	,564	,519
PASAT 1	Cor	-,015	,042	,200	-,085	,062	,160	-,164	,140	-,005	-,035	,039	-,029
	Sig	,908	,751	,126	,518	,637	,225	,214	,289	,969	,790	,768	,829
PASAT 2	Cor	,126	,045	,104	-,129	,115	,126	-,166	,083	-,096	-,064	,141	,114
	Sig	,337	,734	,430	,326	,383	,342	,209	,532	,469	,625	,286	,389
T@M	Cor	-,112	-,203	-,300(*)	,016	-,068	,258(*)	-,415(**)	,177	-,332(*)	-,049	,085	-,052
	Sig	,395	,119	<b>,020</b>	,906	,606	<b>,048</b>	<b>,001</b>	,180	<b>,010</b>	,710	,522	,693
Memoria Inmediata	Cor	-,191	-,092	-,057	-,103	-,022	-,034	-,077	,132	-,138	,000	-,099	-,020
	Sig	,143	,487	,667	,432	,868	,795	,564	,319	,298	,999	,454	,880
Memoria Remota Semántica	Cor	-,032	-,057	-,183	,032	-,067	-,160	,090	,071	-,115	,042	,082	-,027
	Sig	,810	,663	,161	,808	,609	,226	,498	,595	,384	,752	,539	,840
Memoria Evocación Libre	Cor	-,032	-,057	-,183	,032	-,067	-,160	,090	,071	-,115	,042	,082	-,027
	Sig	,810	,663	,161	,808	,609	,226	,498	,595	,384	,752	,539	,840
Memoria Evocación con Pistas	Cor	-,063	-,140	-,337(***)	,035	,003	,237	-,428(**)	,164	-,320(*)	,018	,089	-,004
	Sig	,634	,286	<b>,009</b>	,791	,984	,071	<b>,001</b>	,214	<b>,014</b>	,890	,502	,977
MMSE	Cor	-,249	-,018	-,121	-,054	-,003	,101	-,222	,302(*)	-,071	-,022	,059	-,100
	Sig	,055	,893	,358	,681	,980	,444	,091	<b>,020</b>	,593	,867	,660	,452
Retención	Cor	-,252	-,166	-,206	-,011	-,129	,091	-,113	,121	-,151	,019	,074	-,074
	Sig	,052	,204	,114	,935	,327	,494	,395	,361	,252	,887	,576	,576
Recuerdo	Cor	-,217	-,015	-,116	-,076	,009	,113	-,222	,316(*)	-,045	-,014	,071	-,086
	Sig	,096	,909	,379	,562	,945	,396	,091	<b>,015</b>	,736	,917	,594	,515
Lenguaje	Cor	-,104	-,062	-,158	,166	-,081	-,055	-,061	,095	-,168	-,035	-,087	-,141
	Sig	,428	,639	,227	,205	,538	,677	,644	,473	,202	,792	,512	,288

En la cohorte de mayor edad, encontramos el mayor número de correlaciones entre los resultados de los test de función corporal y los parámetros bioquímicos (Tabla 79). Aparecen principalmente con la Urea que se correlaciona negativamente con la velocidad de procesamiento visual de la información y T@M y con la fosfatasa alcalina que se correlaciona positivamente con el test MMSE y las funciones cognitivas básicas que valora (retención, atención, recuerdo y lenguaje).

**TABLA 79 : Correlación entre los Test de Función Cognitiva y los parámetros bioquímicos en ≥64 años**

		Glucosa	CT	Tri	HDL-C	LDL-C	Albumina	Ac. Úrico	Urea	Creatini	Fosf Alca	Prote Totales	Ferritina
TMT A	Cor	,209	-,086	-,113	-,054	-,041	,026	,163	-,068	,008	-,195	-,072	,026
	Sig	,080	,473	,349	,652	,736	,827	,175	,573	,945	,104	,556	,829
TMT B	Cor	,165	-,077	-,018	-,138	-,065	-,082	,251(*)	-,237(*)	,101	-,224	-,015	,213
	Sig	,170	,521	,884	,250	,588	,497	,035	<b>,047</b>	,403	,060	,899	,074
PASAT 1	Cor	-,149	,093	-,053	,056	,102	-,107	-,152	-,099	-,207	,110	-,056	-,119
	Sig	,216	,438	,660	,646	,397	,375	,206	,410	,083	,363	,642	,322
PASAT 2	Cor	-,158	-,010	-,033	,019	-,011	-,125	-,123	-,064	-,146	,073	-,123	-,181
	Sig	,189	,937	,783	,876	,930	,299	,306	,595	,224	,543	,310	,131
T@M	Cor	-,184	-,009	-,109	,156	-,040	-,160	-,075	-,282(*)	-,177	,009	-,281(*)	-,122
	Sig	,125	,940	,367	,193	,740	,182	,535	<b>,017</b>	,141	,943	,018	,311
Memoria Inmediata	Cor	,133	,148	,091	-,003	,144	-,148	-,183	-,246(*)	-,071	,261(*)	,065	-,096
	Sig	,269	,217	,451	,978	,230	,218	,126	<b>,039</b>	,557	,028	,593	,427
Memoria Orientación temporal	Cor	-,140	,114	-,160	,198	,067	-,204	-,012	-,026	-,079	,070	-,182	-,099
	Sig	,244	,345	,181	,097	,578	,088	,923	,828	,514	,562	,132	,411
Memoria Remota Semántica	Cor	-,052	,034	,144	-,122	,019	-,153	-,007	-,229	-,001	-,039	-,063	,031
	Sig	,664	,781	,232	,310	,876	,202	,956	,055	,991	,747	,603	,798
Memoria Evocación Libre	Cor	-,219	-,066	-,248(*)	,238(*)	-,081	-,035	,009	-,214	-,142	-,052	-,258(*)	-,035
	Sig	,067	,585	<b>,037</b>	,046	,501	,771	,939	,073	,237	,664	<b>,031</b>	,771
Memoria Evocación con Pistas	Cor	-,158	-,026	-,046	,097	-,090	-,195	-,025	-,082	-,180	-,141	-,314(**)	-,159
	Sig	,187	,828	,704	,423	,456	,103	,836	,499	,134	,239	<b>,008</b>	,184
MMSE	Cor	,210	-,059	,184	-,093	-,032	-,087	-,024	-,078	-,139	,343(**)	-,036	-,157
	Sig	,079	,628	,124	,439	,793	,471	,844	,518	,247	<b>,003</b>	,766	,191
Retención	Cor	,133	-,116	,199	-,189	-,071	-,035	,006	-,202	,077	,276(*)	-,004	,012
	Sig	,269	,334	,095	,114	,558	,770	,959	,092	,524	<b>,020</b>	,972	,918
Atención y Calculo	Cor	-,158	,134	,155	-,169	,187	-,158	-,061	,000	-,064	,134	-,173	-,122
	Sig	,190	,265	,198	,158	,119	,190	,612	1,000	,595	,265	,152	,309
Recuerdo	Cor	,213	-,094	,142	-,049	-,079	-,066	,000	-,050	-,112	,305(**)	-,005	-,134
	Sig	,075	,436	,239	,687	,511	,582	,998	,677	,354	<b>,010</b>	,970	,264
Lenguaje	Cor	,285(*)	,043	,085	-,110	,091	,059	-,112	-,118	-,191	,261(*)	-,040	-,086
	Sig	<b>,016</b>	,722	,483	,360	,449	,624	,354	,326	,111	<b>,028</b>	,745	,476



## 6.- DISCUSIÓN

---



## 6.- DISCUSIÓN

---

### 6.1.- Descripción de la muestra. Discusión de resultados

La muestra está formada por 131 hombres con una edad media de  $64,74 \pm 6,98$  años.

Para conseguir una mejor descripción de las funciones cognitivas asociadas al envejecimiento normal, se agruparon los sujetos en dos grupos o cohortes: la de menor edad formada por hombres de 50 a 64 años y la de mayor edad formada por los hombres de 65 años a 80 años. La elección de este punto de cohorte viene determinada por dos motivos; 1) por los criterios diagnósticos de pérdida de memoria asociada a la edad (AMAE) publicados por Crook et al. en 1986 que definía que en los sujetos mayores de 50 años pueden comenzar ese tipo de alteraciones de memoria, 2) por el aumento de la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer de 0,5% por año en las personas de 65-70 años, aumentando progresivamente hasta el 6-8% en individuos mayores de 80 años.

La edad es el principal factor de riesgo para la EA. La alta prevalencia de la enfermedad en todo el mundo se entiende por el rápido incremento en la frecuencia en relación con la edad y la relativamente larga duración de la enfermedad (Mayeux R, 2012). La incidencia de demencia aumenta con la edad en 3,9 casos/año por cada 1.000 personas de 60-64 años, y en 104,8 casos por 1.000 personas a los 90 años.

Estudios con técnicas de imagen y proteínas beta-amiloides en líquido cefalorraquídeo indican que los primeros signos de patología a nivel cerebral podrían aparecer años antes de la detección de los primeros síntomas cognitivos. Un reciente metanálisis (Jansen WJ, 2015) que evalúa la prevalencia de la patología amiloide a nivel cerebral mediante tomografía por emisión de positrones y líquido cefalorraquídeo, indica que el 15% de los participantes APOE  $\epsilon_4\epsilon_4$  portadores con cognición normal fueron amiloides positivos a los 40 años, y que esta edad aumentaba a los 50 años para los  $\epsilon_2\epsilon_4$ , a los 55 años para los  $\epsilon_3\epsilon_4$ , a los 65 años para los  $\epsilon_3\epsilon_3$ , y a los 95 años para  $\epsilon_2\epsilon_3$ . Estos hallazgos apoyan nuestra hipótesis y sugieren la positividad amiloide a nivel cerebral 20 a 30 años antes de las primeras manifestaciones clínicas.

Hemos tenido especial consideración con la edad, ya que podría ser por sí misma un factor de confusión en los estudios transversales, y según algunos autores podría justificar las diferencias entre los controles sanos y pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (Sotolongo-Grau O, 2014).

Pocos estudios han trabajado la determinación de proteínas beta-amiloides en sujetos jóvenes (Okereke OI, en 2009). La mayoría, se han centrado en participantes ancianos (Perez-Grijalba V, 2013; Pisini P, 2012; Scarmeas N 2009), y como consecuencia existe un conocimiento deficiente y limitado acerca de si los niveles de A $\beta$  en plasma en personas jóvenes pueden determinar el inicio de la patología a nivel cerebral, y si la monitorización seriada podría resultar de interés para identificar trayectorias de declive cognitivo.

Es importante destacar que los primeros estudios con proteínas beta-amiloides a nivel plasmático han trabajado con muestras reducidas de sujetos, inferiores a 100 individuos (Toledo JB, 2012; Pesini P, 2012;

Sotolongo-Grau O, 2014; Pérez-Grijalba V, 2015) y ninguno ha investigado en una cohorte exclusiva de sujetos sanos, sin deterioro cognitivo manifiesto, por lo que nuestro estudio es pionero en este aspecto.

La totalidad de la muestra estuvo formada por hombres. Dentro de la amplia literatura, encontramos estudios que valoran la repercusión del ejercicio físico en la EA exclusivamente en una cohorte de hombres (Colcombe SJ, 2006, Sundolöf J, 2008, Erickson K, 2010), o en una cohorte de mujeres (Petitti DB 2005, Okereke OI, 2009, Middleton et al, 2010), pero la mayoría de trabajos sobre envejecimiento intervienen en una población de ambos géneros, aunque ajustando los resultados por este factor (Laurin en 2001, Podewils LJ, 2004, Lopez OL, 2008, Erickson K 2011, Head D, 2012, Pérez-Grijalba V, 2013, Ruiz A, 2013, Sotolongo-Grau O, 2014, Willette A, 2015).

Según el World Alzheimer Report 2015, el género ha mostrado un efecto independiente de la edad en estudios en algunas regiones como: Asia oriental y Asia del sur, Caribe, Europa Occidental y América Latina, donde la prevalencia para los hombres fue de un 14% a un 32% más baja que para las mujeres. Sin embargo, la interacción conjunta de edad y género sólo fue significativa en los estudios de Asia y algunas regiones de Latino América. Por otro lado, es importante destacar que un estudio reciente a través de pruebas de imagen ha encontrado la misma prevalencia de placas con positividad amiloide en hombres que en mujeres (Jansen WJ, 2015).

En nuestro estudio el principal criterio de selección de la muestra era el de años de práctica de AF en sujetos de edad avanzada, y sólo lo cumplían en su mayoría hombres; además las pocas mujeres que lo cumplían rehusaron participar.

#### **6.1.1.- Descripción de la muestra. Nivel de Actividad Física. Discusión de resultados**

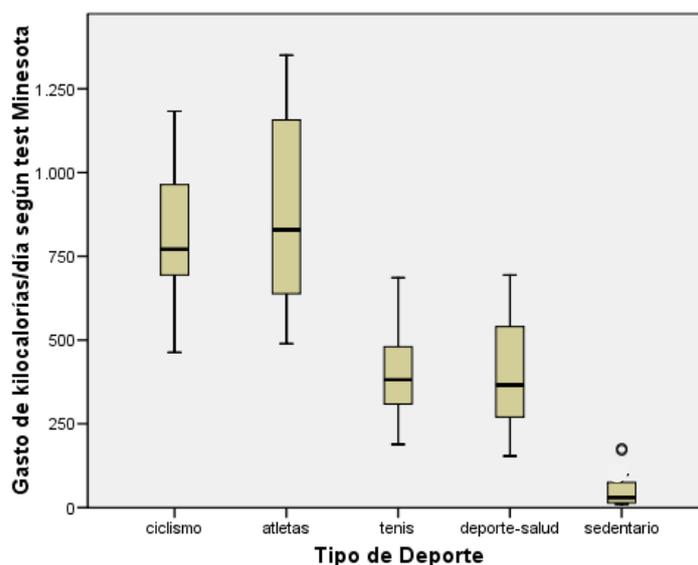
Los participantes en el estudio fueron seleccionados en un primer momento por el tipo de deporte que realizaban en: deportes resistencia (ciclismo y el atletismo), deportes de estrategia como el tenis, deporte salud y grandes andarines e individuos sedentarios siguiendo una distribución homogénea entre grupos.

El Cuestionario “Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire” (MLTPAQ) es el más conocido y usado (Elosua R, 1994, Ainsworth BE 2000; Scarmeas N 2009) para una población de edad avanzada como la nuestra (Ainsworth BE 1993; Bowles HR 2004; Nelson ME 2007) por lo que permite fácilmente la comparación de resultados. Sin embargo otros autores han usado cuestionarios como:

- 1) Scarmeas et al en 2009 utilizó el cuestionario “Godin Leisure Time Exercise Questionnaire”, demostrando gran validez. Construyeron una puntuación de AF utilizando la siguiente fórmula: número de minutos x número de veces x coeficiente (9 vigorosa, 5 moderado, y 3 ligero MET).
- 2) J Verghese et al en 2003 utilizó la “Selección de AF” en el que seleccionan 11 actividades físicas: jugar al tenis o al golf, nadar, andar en bicicleta, bailar, participar en ejercicios de grupo, bolos, caminar, escalada, hacer las tareas del hogar, y cuidado de niños. Los sujetos reportaron la frecuencia de participación y recibieron una puntuación para cada actividad. Establece siete puntos por participación diaria; cuatro puntos por participar varios días por semana; uno por participar una

vez por semana; y cero puntos por participar mensual, ocasionalmente o nunca. Generaron una puntuación que va desde 0 hasta 77, creando 3 categorías <9, de 9 a 16 y >16 puntos.

Mediante el cuestionario Minnesota obtenemos el gasto calórico diario del último año. Como muestra el gráfico 5, ciclistas y atletas y tenistas y deporte salud presentan un gasto calórico diario medio similar como muestra en la Figura 5, por lo que se estratifica la muestra en 3 niveles de AF en lugar de por los 5 iniciales.



**FIGURA 5:** Diagrama de cajas en la que se muestra el gasto calórico diario de los tipos de deporte según el Cuestionario Minnesota .

Esta clasificación está en consonancia con la revisión sistemática publicada en 2012 (Warburton D, 2012) que asocia la práctica de AF con la enfermedad crónica agrupada en 3 niveles de AF.

Un sujeto se clasifica como activo si tiene un gasto calórico  $\geq 300$  Kcal/día, si bien encontramos otros puntos de cohorte;

1. Paffenbarger (Paffenbarger RS 1978) estableció tres niveles de intensidad de AF: <143 Kcal/día, 143-286 y >286 Kcal/día, pasando posteriormente a dos niveles <2000 Kcal/semana y >2000 Kcal/semana,
2. Pate (Pate RR, 1995) diferenció entre <1000 Kcal/semana y >1000 Kcal/semana intentando llegar a conocer un gradiente dosis-respuesta para la actividad física y salud. Parece ser que los parámetros de salud están relacionados con la cantidad de actividad física realizada que la intensidad de AF se relaciona solo con algunos parámetros y la relación dosis respuesta no es lineal sino curvilínea (Haskell WL, 2007).

Como se observa en la Figura 1 del apartado de resultados, a medida que aumenta la edad disminuye el gasto calórico diario, por lo que segmentar la muestra en dos cohortes de edad ( $\leq 64$  años y  $\geq 65$  años) es primordial para conseguir una valoración óptima de las funciones cognitivas y para evitar un sesgo en relación con el nivel de AF (entre los dos grupos de edad no encontramos diferencias en relación al nivel de AF  $p=0,062$ ).

El cuestionario de recuerdo de AF proporciona información de la práctica deportiva en los últimos 10 años, lo que asegura la selección adecuada de la muestra en función del tipo de deporte y nivel de AF. Este cuestionario ha sido empleado anteriormente por otros autores con buenos resultados (Liang KY 2010; Head D 2012).

Uno de los aspectos más importantes y que más importancia tiene en este estudio es la selección de la muestra, con un historial de práctica de AF mínimo de 10-20 años de práctica a nivel aficionado o de alta intensidad, incluso habiendo competido a nivel profesional. Es interesante destacar, que los ciclistas manifiestan llevar casi 30 años de práctica deportiva, y atletas y tenistas alrededor de 25 años. Esta característica hace muy complicado la selección y el tamaño de la muestra. Esta larga trayectoria deportiva podría, como manifiesta nuestra hipótesis, tener un efecto significativo en la mejora de la estructura cerebral.

### **6.1.2.- Descripción de la muestra. APOE. Discusión de resultados**

En nuestra muestra, un 16,15% son portadores de APOE-ε4; esta cifra es similar al porcentaje encontrado en sujetos sanos en otros estudios y que oscila entre el 5,3% (Pérez-Grijalba V, 2013) y el 20,5% (Sotolongo-Grau O, 2009). Los sujetos con DCL presentan el alelo APOE-ε4 un 51,3% y entre sujetos con EA lo presentan un 63% (Pérez-Grijalba V, 2013) al 65,9% (Sotolongo-Grau O, 2009). Esta diferencia en las cifras está en consonancia con los estudios que afirman que la presencia de al menos un alelo-ε4 de la APOE es un factor de riesgo genético para la EA (Hoenicka J 2006, Balasa M 2011). El alelo que mayor prevalencia tiene en nuestra muestra es el alelo E3, estando presentes en un 85,71% del total de sujetos sanos.

La distribución de APOE-ε4 en los hombres de nuestra muestra en función del nivel de AF es: 16% en el grupo de muy activos, 14% en activos y 22% en sedentarios.

### **6.1.3.-Descripción de la muestra. Otras Características de la Muestra**

#### **6.1.3.1.- Descripción de la muestra. Nivel de Estudios. Discusión de resultados**

Hemos recogido el nivel de estudios en: estudios primarios (1-6 años de estudios académicos), estudios secundarios (7-11 años) y estudios universitarios (>12 años) de forma similar a la categorización realizada por otros autores (Alegret M, 2012; Pérez-Grijalba V, 2015). En la literatura encontramos que algunos autores utilizan esta variable como una variable cuantitativa (Laurin D, 2001; Colcombe SJ, 2004; Scarmeas N, 2009; Middleton L, 2010; Vidoni E, 2012) y expresan la media de años de formación académica entre un rango muy amplio, por ejemplo de 0 a 22 años (Gómez- Pérez et al, 2006).

No encontramos diferencias en el nivel de estudios entre las dos cohortes de edad, pero al tener en cuenta el “nivel de AF” encontramos que en  $\leq 64$  años el nivel de estudios no es igual entre los grupos, siendo estas diferencias significativas ( $p=0,010$ ), por lo que el análisis estadístico se ha llevado a cabo ajustado por este factor, a pesar de que el efecto de la educación sobre la degeneración cognitiva no está claramente probado (Gómez-Pérez, 2006; Peña-Casanova, et al., 2009; Rami et al, 2007; Snitz et al., 2009).

Estudios en la población española (Alegret M 2012, Gómez-Pérez, 2006) con pruebas neuropsicológicas revelan que la prueba de aprendizaje verbal de una lista es sensible a los efectos de la edad, nivel educativo y género, mientras que la atención y memoria de trabajo se asocia únicamente con la educación (Peña-Casanova, 2009). Gómez- Pérez en 2006 analizó los datos de los sub-test que miden la orientación, atención, concentración, funciones ejecutivas, la memoria de trabajo inmediata, memoria verbal, inmediata y visual en adultos y encontró que los factores relacionados con la memoria son sensibles a la edad, mientras que los relacionados con la atención y función ejecutiva son sensibles a la educación.

Las habilidades atencionales se relacionan con la edad y este efecto aumenta con la complejidad de la prueba. Para valorar el curso del envejecimiento normal si tenemos en cuenta los efectos de la educación, podemos mejorar la sensibilidad y especificidad de las medidas neuropsicológicas.

### 6.1.3.2.- Descripción de la muestra. Composición Corporal. Discusión de resultados

Según nuestros datos, los hombres adultos de menor edad presentan una mayor masa muscular y valores de composición corporal más bajos que los de mayor edad, siendo estas diferencias significativas para el IMC ( $p=0,021$ ), el perímetro abdominal ( $p=0,000$ ), porcentaje de grasa corporal( $p=0,000$ ) y kilos de grasa corporal ( $p=0,001$ ) (tabla 12).

La AF influye en la composición corporal, así el Grupo Sedentario (GS) de las dos cohortes de edad presenta un IMC más alto y mayores cifras de perímetro abdominal, porcentaje de grasa corporal, kilos de grasa corporal, que el Grupo Activo (GA) y Grupo Muy Activo (GMA) (tablas 13 y 14) extendiéndose estos beneficios a las cifras tensionales, aunque las diferencias sólo son significativas para la Tensión Arterial Sistólica (TAS) (tabla 13 y 14).

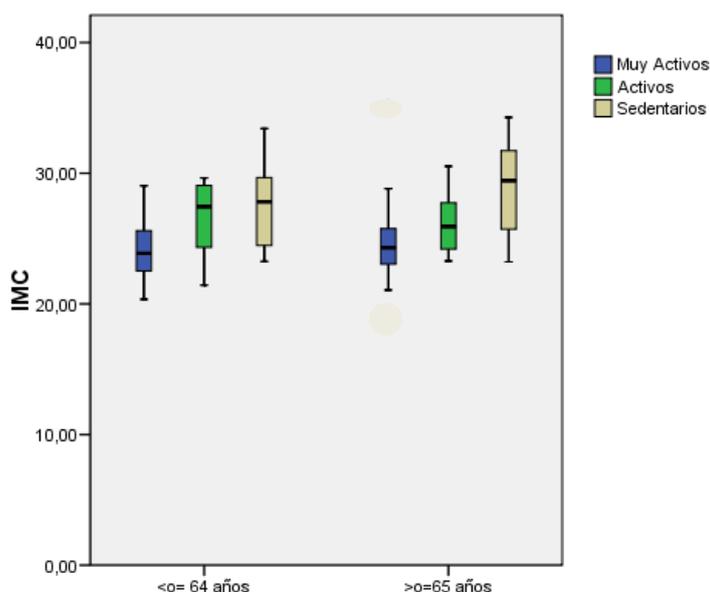
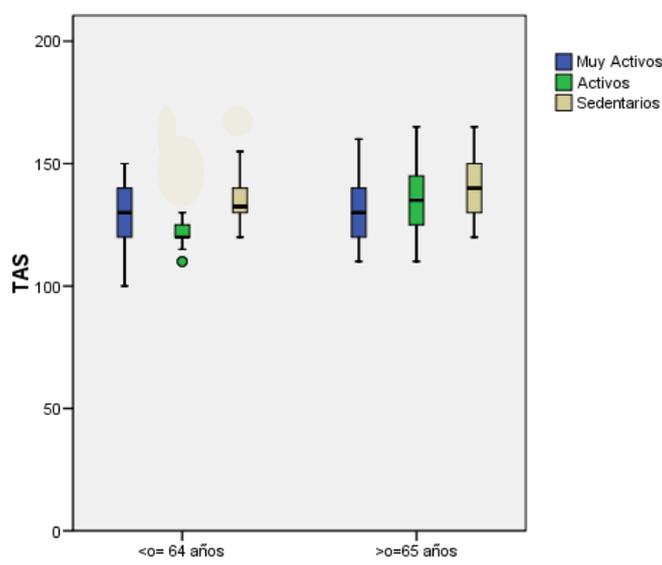


FIGURA 6: Diagrama de cajas del IMC en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF.

El síndrome metabólico se asocia con un impacto negativo sobre la función cognitiva (Raffaitin et al, 2011) y crece la evidencia de que A $\beta$  influye sobre los vasos sanguíneos cerebrales, especialmente en la forma no depositada en la circulación cerebral con la posibilidad de causar disfunción cerebro-vascular.



**FIGURA 7:** Diagrama de cajas de las cifras de TAS en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF.

### 6.1.3.3.- Descripción de la muestra. Parámetros bioquímicos. Discusión de resultados.

La actividad física tiene un papel probado en la reducción del riesgo de cardiopatías coronarias, accidentes cerebro vascular, diabetes tipo II e hipertensión. Los estudios con modelos animales dan como resultado que con la práctica de AF que mejora la aptitud cardiorespiratoria se consigue un cerebro más eficiente, plástico y adaptable, que se traduce en un mejor aprendizaje y rendimiento (Colcombe SJ, 2004). Factores de riesgo vascular como la hipertensión, la dislipemia y la diabetes se conocen como factores de riesgo para la demencia en personas con síndromes clínicos que sugieren patología neurodegenerativa (Villeneuve S, 2014).

Entre las dos cohortes de edad encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de glucosa ( $p=0,004$ ), albumina ( $p=0,000$ ) y proteínas totales( $p=0,034$ ). Dentro del perfil lipídico encontramos diferencias significativas en función de la actividad física tanto para los triglicéridos como para el HDL-C, no así para el colesterol total y el LDL-C.

Las cifras de glucosa son mayores en el grupo de sedentarios que en los grupos activos, aunque estas diferencias sólo son estadísticamente significativas en la cohorte de menor edad. Algunos estudios sugieren que la resistencia a la insulina se asocia con cambios en el cerebro que pueden contribuir a las características patológicas de la EA en la fase preclínica (Monte SM, 2012). La EA y la diabetes tipo II se caracterizan por la disfunción mitocondrial, lo que ofrece un potencial vínculo común entre las dos enfermedades, además la resistencia a la insulina puede facilitar mecanismos adicionales que resultan en la neurodegeneración, incluyendo el aumento del estrés oxidativo, neuroinflamación y alteración del metabolismo lipídico (Craft S, 2013).

#### **6.1.3.4.- Descripción de la muestra. Calidad de vida. Discusión de resultados.**

Cada vez hay más evidencia de que la actividad física ayuda al envejecimiento saludable, mejorando las capacidades vitales de los sujetos a nivel cardiovascular, respiratorio, locomotor y cognitivo (Sperling RA, 2011). Todo ello puede repercutir no sólo en los parámetros biológicos objetivables, sino también en aquellos otros subjetivos y difíciles de medir que condicionan las relaciones sociales, estado de ánimo y el rol social. Desconocemos la base biológica, pero el ejercicio parece tener efectos positivos sobre la estructura neuronal y la capacidad de respuesta que subyace al comportamiento y a la cognición (Praag et al, 1999).

Los hombres de mayor edad de nuestra muestra presentan un nivel más elevado de Dolor Corporal que los de menor edad ( $p=0,040$ ). Observamos que un mayor porcentaje de participantes del grupo de mayor edad considera que su salud es peor a la del año anterior, lo que haría sospechar que la percepción de la salud empeora a medida que aumenta la edad.

En función del nivel de AF el GS de la cohorte de menor edad presenta peor puntuación en la Función Social ( $p=0,042$ ) y el Sumatorio Mental ( $p=0,046$ ) lo que podría reflejar que el deporte potencia la socialización y la salud psíquica. En el grupo de mayor edad encontramos diferencias en la Función Física ( $p=0,000$ ) con peor puntuación el GS y mejor en el grupo GA, lo que indica que son los que mejor se encuentran en relación a su bienestar físico y social. También encontramos diferencias significativas en esta cohorte de edad para la Salud General ( $p=0,028$ ) siendo el GA el que mejor puntuación otorga a su salud.

Estudios en adultos mayores a los que sometieron a un programa de entrenamiento, presentaron beneficios significativos en la salud tras varios meses de entrenamiento con mejoras en la percepción de su calidad de vida medida con el SF-36. Estos datos son similares a los que presentan nuestros sujetos con la práctica física habitual y es de vital importancia desde el punto de vista de salud pública ya que se relaciona con la mejora de la función física (Cress ME, 1999) y psíquica (Dunn AL, 2001). Muchos de los estudios publicados investigan en poblaciones con patologías diagnosticadas en un intento de valorar los posibles efectos beneficiosos del ejercicio. Lo novedoso e interesante de nuestro estudio es que incide en el mantenimiento de la salud, fomentando el envejecimiento saludable. Los beneficios para la salud mental de los hombres de mediana edad no aparecen en estudios con periodos cortos de entrenamiento, encontrando sólo beneficios para la salud física (Eriksson MK, 2010).

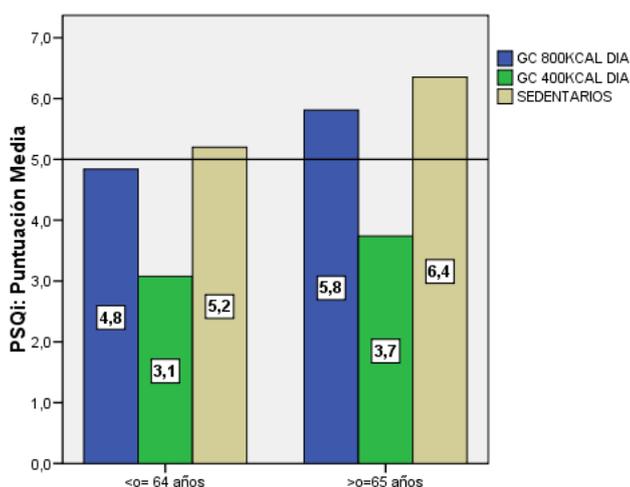
Intervenciones sobre el estilo de vida han mostrado efectos positivos a largo plazo en la calidad de vida y en el menor uso de los servicios sanitarios. Eriksson en 2010 tras llevar a cabo sesiones controladas con ejercicio y dieta durante un 3 años, no encontró diferencias significativas entre los grupos para el componente físico del EQ-5D. En nuestro estudio con población que lleva realizando deporte de diferente intensidad a lo largo de toda su vida encontramos diferencias en la calidad de vida medida mediante este test tanto en la cohorte de menor edad ( $p=0,035$ ) como en la de mayor edad ( $p=0,011$ ).

### 6.1.3.5.- Descripción de la muestra. Calidad de sueño. Discusión de resultados

El sueño cumple funciones reparadoras, lo que lo hace imprescindible para mantener el equilibrio de las capacidades físicas y conseguir una buena salud mental (Driver HS, 2000). Son frecuentes las consultas en Atención Primaria a causa de la mala calidad de sueño.

Encontramos que el GS de la cohorte de menor edad presenta mala calidad de sueño. En la cohorte de mayor edad tanto el GS como el GMA presentan mala calidad de sueño, con mala latencia, es decir que tardan más tiempo en conciliar el sueño; parece que la práctica de ejercicio de intensidad moderada podría mejorar la calidad y latencia del sueño de los hombres adultos.

Edinger en 1993, evaluó las diferencias en el sueño en una pequeña cohorte de hombres activos y sedentarios mediante la realización de EEG, mostrando que los altos niveles de calentamiento del cuerpo durante el ejercicio aumentan la fragmentación del sueño tanto en sujetos con buena forma física como en sedentarios. Aunque el ejercicio es una actividad compleja que puede ser beneficiosa para mejora el estrés y el bienestar en general, las diferencias en los protocolos de ejercicio de los estudios (aeróbico o anaeróbico, intensidad, duración) y las interacciones entre las características individuales de la población (aptitud, edad, sexo) nublan la evidencia actual que apoya el efecto de mejora del sueño con el ejercicio (Driver HS, 2000).



**FIGURA 8:** Puntuación media del cuestionario PSQi (calidad de sueño) en función del grupo de edad y nivel de AF con la línea de corte para la mala calidad de sueño.

### 6.2.- Función Cognitiva. Discusión de resultados

El deterioro en el rendimiento cognitivo como resultado del envejecimiento normal evoluciona a lo largo de un continuo siendo variable entre la población. La función cognitiva en general y la memoria en particular declinan en grado variable entre los individuos, por lo que hemos analizado las diferencias entre las dos cohortes de edad y en función del nivel de AF.

El proceso neurodegenerativo es rápido y la mayor cantidad de neuronas se pierde durante la fase inicial, por lo que cualquier proceso de mitigación en esta fase puede tener un impacto en la prevención de la

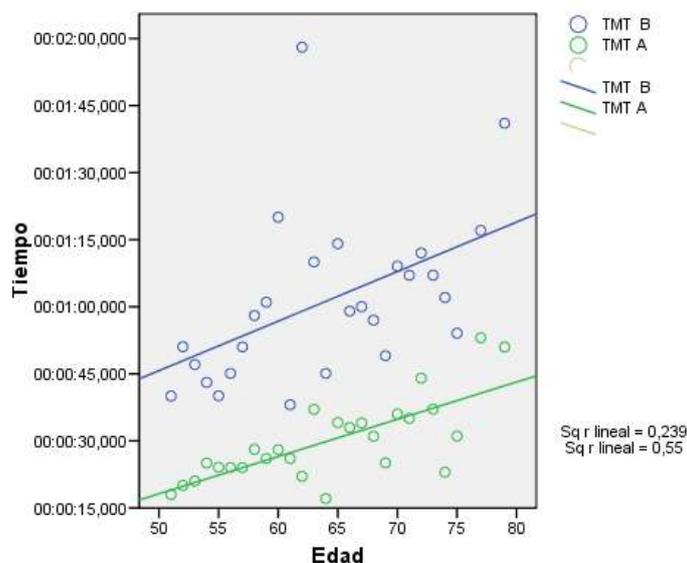
neurodegeneración; por ello, el ejercicio podría tener un efecto poderoso si se llevase a cabo desde muy temprano años antes de este proceso neurodegenerativo.

La búsqueda de estrategias que combatan el deterioro del hipocampo y protejan la pérdida de memoria son importantes tanto desde la perspectiva científica como de la salud pública. La actividad física y/o ejercicio aeróbico se han convertido en un tratamiento barato para mejorar la función neurocognitiva accesible a la mayoría de adultos, no plagado de efectos secundarios como los tratamientos farmacológicos (Erickson KI, 2011). Diversos estudios han demostrado que el ejercicio mejora el aprendizaje y la retención, mejorando la supervivencia de las neuronas en el hipocampo (Heo S, 2010; Swain RA, 2003).

Para algunos autores (Colcombe SJ, 2004) el ejercicio moderado realizado por adultos mayores, mejora el funcionamiento neuronal, el control atencional e incluso puede reducir los ingresos hospitalarios un 10% y los costes de cuidadores en el domicilio.

### 6.2.1.- Función Cognitiva. Velocidad de Procesamiento Visual de la Información (TMT). Discusión de resultados

Al evaluar la velocidad de procesamiento visual de la información, velocidad psicomotora (TMTA) y función ejecutiva (TMTB) encontramos diferencias significativas entre sujetos de las dos cohortes edad (Tabla 23). A medida que aumenta la edad empeora la velocidad de procesamiento visual de la información.



**FIGURA 9:** Asociación entre la Edad y la puntuación obtenida en el test TMTA ( $r=,423$   $p=0,000$ ) y TMTB ( $r=,348$   $p=0,000$ ). A mayor edad, mayor tiempo en completar ambos test.

Según nuestros datos, en función del nivel de AF, encontramos diferencias en las puntuaciones obtenidas por los grupos de actividad. Los sujetos con bajo nivel de AF tardaron más tiempo en terminar ambas partes del test TMT, lo que indica peor velocidad en el procesamiento de la información, si bien las diferencias no son significativas. Pluncevic en 2010 estableció asociación entre el nivel de AF y la velocidad de respuesta del TMT sólo en sujetos jóvenes.

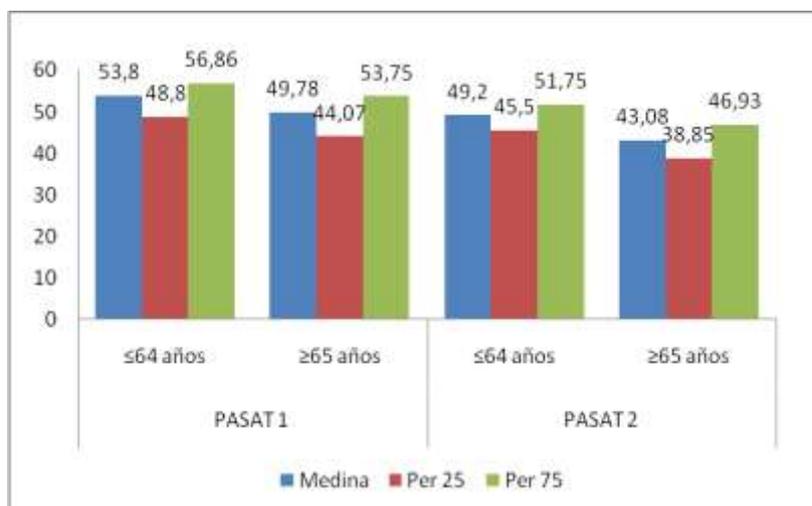
**6.2.1.1.- Función Cognitiva. Velocidad de Procesamiento visual de la información. Correlaciones. Discusión de resultados.**

El Test TMTB presenta una correlación negativa con el IMC, perímetro abdominal, porcentaje de grasa corporal y kilos de grasa corporal (Tabla 76).

**6.2.2.- Función Cognitiva. Atención mantenida y el Cálculo (PASAT1 y PASAT 2). Discusión de resultados.**

El grupo de menor edad obtiene mejor puntuación que los hombres de mayor edad en la atención mantenida, la atención dividida, la velocidad de procesamiento de la información y el cálculo (mediante los Test PASAT1 y PASAT2), siendo las diferencias entre grupos significativas. Es decir, que a medida que aumenta la edad empeoraba la atención y el proceso de cálculo para el test PASAT 1 ( $r = -.311$   $p = 0,000$ ) y el PASAT 2 ( $r = -.493$   $p = 0,000$ ). Babcock y Satlhouse en 1991 explican que con el envejecimiento declina más el recuerdo de palabras que el dígitos, y que las personas de mayor edad tienen mayor déficit en el rendimiento cognitivo ya que la memoria de trabajo no cumple sólo una función de almacenamiento, sino que realiza una función de tratamiento y manipulación de la información (Holtzer R, 2004).

Wright Beatty no encontró una disminución significativa en la atención y procesamiento de la información entre un grupo de sujetos jóvenes y otro adultos de mayor edad, las puntuaciones medias que obtuvieron fueron en los jóvenes  $49 \pm 3$  min,  $51 \pm 3$  max y en mayores  $46 \pm 5$  min,  $47 \pm 4$  max (Wright Beatty HE, 2015). En nuestra muestra, la cohorte de menor edad obtiene una puntuación mínima y máxima de 40 min, 60 max en el PASAT 1 y 30 min y 60 max en el PASAT 2. La Figura 10 presenta la mediana, percentil 25 y 75 para el Test PASAT 1 y PASAT2.



**FIGURA 10:** Frecuencias medias del Test PASAT 1 y PASAT 2 que valoran la atención mantenida, atención dividida y cálculo en las dos cohortes de edad.

La actividad física influye en el proceso de atención y cálculo entre los hombres de menor edad, encontramos que el GA obtiene la mejor puntuación en el Test PASAT 1 y el GS es el obtiene una puntuación más baja ( $p = 0,044$ ). El GMA y GA de la cohorte de mayor edad muestran igual puntuación en las funciones más

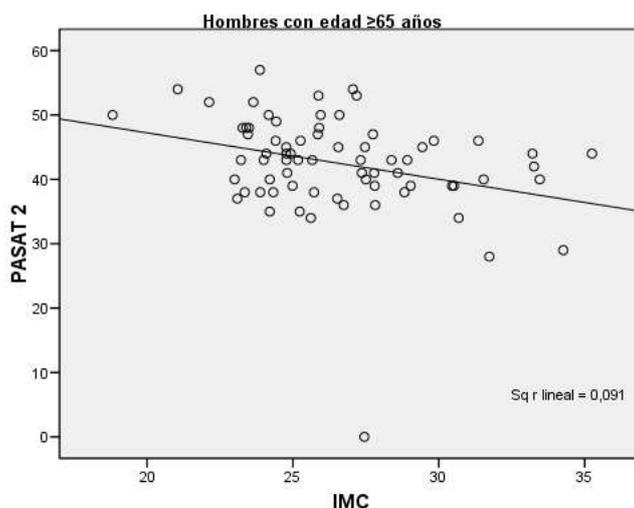
complejas de atención mantenida y cálculo. Argeveren en 2008 indica que el ejercicio mejora la función motora, la velocidad de respuesta cognitiva y la atención auditiva-visual sin especificar la edad.

### 6.2.2.1.- Función Cognitiva. Atención mantenida y el Cálculo (PASAT 1 y PASAT 2). Correlaciones. Discusión de resultados.

La mayoría de los descriptores de la composición corporal se asocian negativamente con el proceso de atención y cálculo. En los sujetos  $\geq 65$  años encontramos correlación negativa entre PASAT 1 con el IMC ( $r = -0,309$   $p=0,009$ ) perímetro abdominal ( $r = -0,245$   $p=0,40$ ), kilos de grasa corporal ( $r = -0,244$   $p=0,40$ ) y entre PASAT2 con IMC ( $r = -0,312$   $p=0,008$ ), perímetro abdominal ( $r = -0,283$   $p=0,17$ ), porcentaje de grasa corporal ( $r = -0,250$   $p=0,035$ ) y kilos de grasa corporal ( $r = -0,294$   $p=0,013$ ).

Los hombres activos y muy activos son los que presentan menor IMC y menores cifras en los parámetros de CC que arriba describimos, lo que haría pensar que la AF proporciona beneficios en los hombres  $\geq 65$  años no solo a nivel corporal sino también de sus capacidades cognitivas (Tabla 76 y Tabla 77).

Schwabe L en 2007 busca la posible relación entre el PASAT con la deshidratación e ingesta en una pequeña muestra pero no encuentra asociación. La relación de los parámetros descriptores de la composición corporal y los resultados cognitivos, es compleja y parece atenuarse con la edad (Raffaitin et al, 2011), por ejemplo, el sobrepeso en la edad adulta se asocia con un menor riesgo de desarrollar demencia y EA (Anstey KJ, 2011).



**Figura 11:** Asociación negativa entre la puntuación obtenida en PASAT2 y el IMC en el grupo  $\geq 65$  años ( $r = -0,312$   $p=0,008$ ).

Las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica se correlacionan negativamente con la atención mantenida, función ejecutiva y el cálculo. La cohorte de menor edad presenta relación inversa entre el resultado del PASAT 2 de mayor complejidad y la TAS ( $r = -0,305$   $p=0,018$ ), son los hombres activos y muy activos los que presentan cifras más bajas de TA.

Estudios prospectivos epidemiológicos no proporcionan una evidencia clara de la relación entre la presión arterial y la memoria al final de la vida. Aunque la evidencia es débil, sugieren que la hipertensión en la mediana edad puede tener un efecto adverso sobre el riesgo de EA (Whitmer RA 2005, Petitti DB 2005,

Mayeux R 2012). La hipertensión puede ser un posible factor de riesgo de demencia al final de la vida, por ejemplo Whitmer adjudica a la hipertensión un aumento del riesgo para la demencia de 1,04 a 1,48 similar a fumar y a la diabetes y menor que la elevación del colesterol, y crea una puntuación conjunta para estos cuatro factores de riesgo asociado a la demencia aumentado el riesgo de 1,27 si se tiene uno a 2,37 si se tiene los cuatro.

### 6.2.3.- Función Cognitiva. Test T@M, Sub-test de memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre, memoria de evocación con pistas.

#### Discusión de resultados.

El grupo de mayor edad, obtiene peor resultado en el test T@M ( $p=0,000$ ), en el sub-test de memoria de evocación libre ( $p=0,000$ ), y en el test de memoria de evocación con pistas ( $p=0,000$ ). El test T@M se presenta como un método útil para distinguir los estados de memoria en función del grupo de edad.

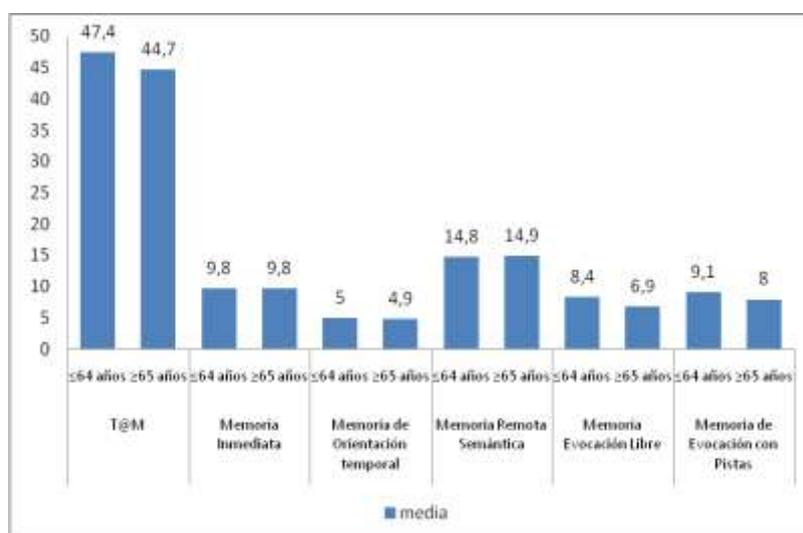
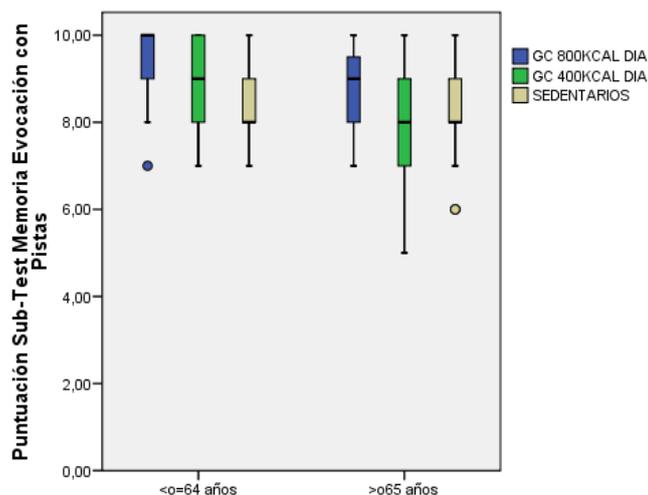


FIGURA 12: Puntuación de los Test de Memoria

Estos datos están en consonancia con las referencias que indican que los sujetos adultos mantienen la memoria semántica relativamente intacta (Shacter DL, 1991) si bien, con el aumento de la edad existe una mayor dificultad para encontrar las palabras exactas en relación con el acceso al léxico (Dalla G, 2001). La capacidad de almacenamiento de la memoria episódica suele preservarse, y las pérdidas con la edad se deben a la codificación o evocación (Craik FIM, 2002).

La actividad física influye en la puntuación obtenida en el test T@M. El ejercicio produce efectos beneficiosos sobre el cerebro, mejorando las redes neuronales, las funciones cognitivas y dando como resultado cambios importantes en la plasticidad del hipocampo (Foster PP, 2011). Podemos decir que el ejercicio es un eficaz potenciador del funcionamiento neurocognitivo (Kramer AF, 2006).

Encontramos mejor puntuación en el GMA y peor en el GS en la puntuación de T@M ( $p=0,022$ ) y en el sub-test de memoria de evocación con pistas ( $p=0,012$ ), estas diferencias se observan en el grupo  $\leq$  de 65 años. En el grupo  $\geq 65$  años encontramos mejor puntuación en el GMA para el sub-test de Memoria inmediata ( $p=0,021$ ) y Memoria de evocación con pistas ( $p=0,004$ ).



**FIGURA 13:** Diagrama de cajas de la memoria de evocación con pistas en las dos cohortes de edad en función del nivel de AF.

### 6.2.3.1.- Test T@M, Sub-test de memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre, memoria de evocación con pistas

#### . Correlaciones. Discusión de resultados.

El test T@M, el sub-test de Memoria de evocación libre y memoria de evocación con pistas presentan una correlación negativa con IMC, perímetro abdominal, porcentaje de grasa corporal y kilos de grasa corporal.

En sujetos  $\leq 64$  años, el T@M se correlaciona negativamente con el porcentaje de grasa corporal, la memoria de evocación libre se correlaciona negativamente con el IMC y la memoria de evocación con pistas presenta correlación negativa con todos los parámetros de CC (IMC, perímetro abdominal, porcentaje de grasa y kilos de grasa corporal) (Tabla 77). Los sujetos sedentarios son los que presentan peores valores de composición corporal con mayor IMC, mayor perímetro abdominal y mayor porcentaje de grasa corporal.

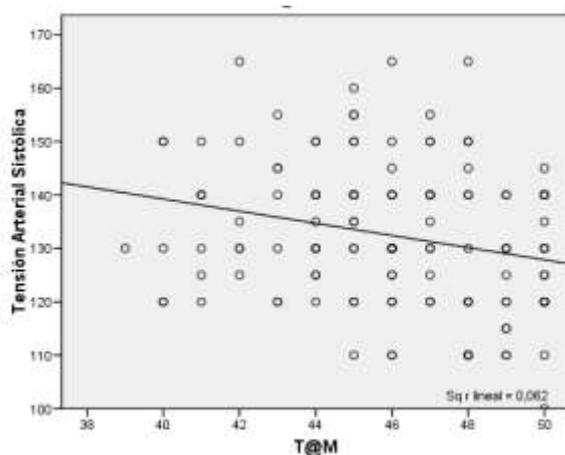
En  $\geq 65$  años T@M y la memoria de evocación con pistas se correlaciona negativamente con el perímetro abdominal, el porcentaje de grasa y los kilos de grasa corporal. La memoria de evocación libre presenta correlación negativa con todos los parámetros de CC ya descritos. Es el GMA el que presenta un IMC más bajo, menor composición corporal, menor porcentaje de grasa y kilos de grasa corporal.

Algunos estudios (Chandra V, 2001) han demostrado que las personas que tienen sobrepeso o son obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, demencia y EA hasta tres décadas después. La interacción de la edad y la composición corporal con el riesgo cognitivo se ha llamado “paradoja de la obesidad” donde el IMC en la mediana edad parece ser un factor de riesgo para la demencia, pero el aumento de la TA en la vejez aparece como protector (Vidoni ES, 2011). Aunque la evidencia actual sugiere que un alto nivel de adiposidad se asocia con el deterioro cognitivo y demencia, la relación entre el IMC y demencia entre personas mayores de 65 años es controvertida primero porque el IMC se asocia con la diabetes y enfermedades vasculares que se relacionan con la demencia y porque la mayor adiposidad puede reflejar una alteración del estado metabólico e inflamatorio, como componente del síndrome metabólico (Xu WL, 2011).

En un reciente metanálisis el bajo peso, sobrepeso y la obesidad en la mediana edad aumentan el riesgo de demencia, por lo que se requiere mayor investigación (Anstey KJ, 2011). Según nuestros datos, un menor porcentaje de grasa corporal se asocia con mejoras en los sub-test de memoria.

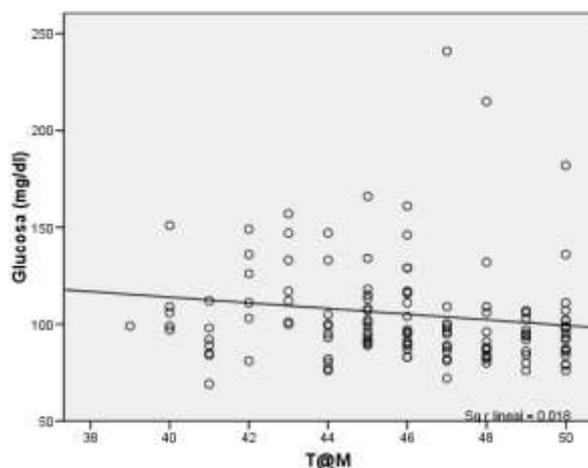
En nuestra muestra, el test T@M se correlaciona negativamente con la TAS ( $r = -.248$   $p = 0,004$ ) y la TAD ( $r = -.224$   $p = 0,010$ ). La memoria de evocación libre y la memoria de evocación con pistas presenta una correlacionan negativa con la TAS.

En sujetos sanos, cifras bajas de TA se asocian a mejoras en la circulación cerebral y posiblemente a mejoras en el rendimiento de las funciones cognitivas. Sin embargo, en el inicio de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con pérdidas de memoria asociadas, algunos autores indican que se modifica el efecto del envejecimiento sobre la presión arterial, ya que la demencia preclínica se asocia a cambios patológicos que causan la disregulación de la TA (Petitti DB, 2005). Con el inicio de la EA y su progresión, la TA comienza a disminuir, relacionada con la rigidez arterial, pérdida de peso y con cambios en la regulación del flujo sanguíneo (Mayeux R, 2012).



**FIGURA 14:** Asociación negativa entre el resultado del test de memoria T@M y la TAS ( $r = -.248$   $p = 0,004$ )

T@M se relaciona con la glucosa, triglicéridos, ácido úrico y creatinina. La memoria de evocación libre se correlacina con glucosa, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, HDL-C y albúmina y la memoria de evocación con pistas con la creatinina (Tabla 78).



**FIGURA 15:** Asociación negativa entre T@M y la Glucosa ( $r = -.244$   $p = 0,005$ ).

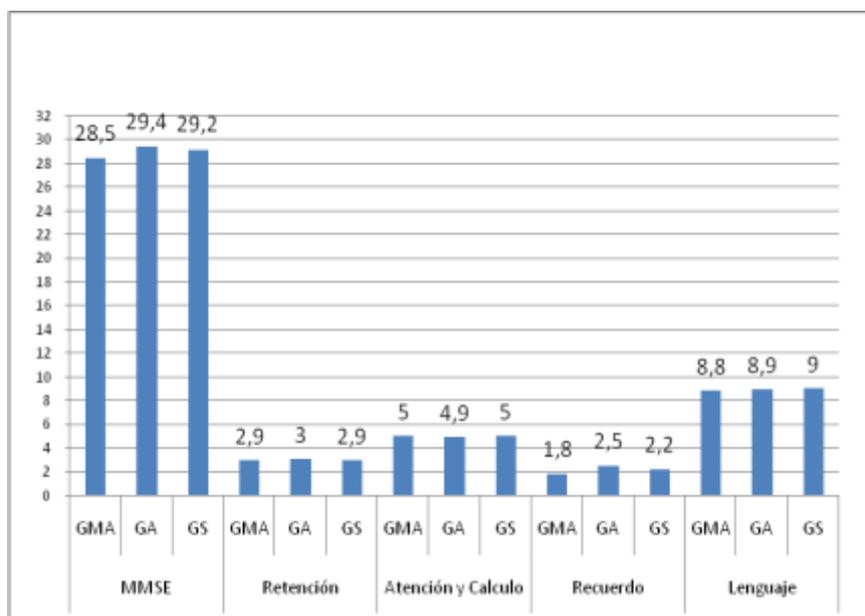
En la cohorte de menor edad, encontramos correlación negativa entre la puntuación total del T@M y la memoria de evocación con pistas con triglicéridos, ácido úrico y creatinina, también encontramos correlación positiva entre el T@M con albúmina (Tabla 78). En la cohorte de mayor edad observamos asociación negativa entre T@M y memoria inmediata con Urea, y entre la memoria de evocación libre con triglicéridos y proteínas totales y entre la memoria de evocación con pistas con proteínas totales.

Willette en 2015 observa relación del metabolismo de la glucosa con la memoria inmediata y memoria de aprendizaje verbal. Este autor ajusta sus datos por edad, género y APOE (Willette AA, 2015), pero no por nivel de estudios ni por el nivel de AF como en nuestro estudio.

#### 6.2.4.- Función Cognitiva. Funciones Cognitivas Superiores: orientación, retención, atención y cálculo, memoria y lenguaje. Discusión de resultados

En el análisis de las funciones cognitivas superiores de los dos grupos de edad, no encontramos diferencias ni en estas funciones cognitivas ni en la puntuación general obtenida en el MMSE (Tabla 22), lo que puede indicar que este test muestra menos sensibilidad que el T@M para los déficits leves de memoria como ya habían indicado algunos autores (Rami L, 2010). T@M nos proporciona información sobre los distintos tipos de memoria afectados durante el envejecimiento y primeros déficits cognitivos, mientras que el test MMSE proporciona escasa información en sujetos sanos y está fuertemente influenciado por variables socio demográficas.

En función del nivel de AF, en la cohorte de mayor edad encontramos diferencias significativas en la puntuación media obtenida por los grupos de AF en el Test MMSE, retención y recuerdo, siendo el GA el que obtiene una puntuación más elevada en estos test.



**FIGURA 16:** Puntuación media obtenida por la cohorte de mayor edad en función del nivel de AF para el Test MMSE. Encontramos diferencias en las medias para MMSE ( $p=0,012$ ), retención ( $p=0,031$ ) y recuerdo ( $p=0,020$ ) (Tabla 27).

Rajagopalan en 2013, encontró una correlación inversa entre los niveles de creatinina y las puntuaciones del MMSE. Los sujetos con insuficiencia renal mostraron un bajo rendimiento cognitivo en los test de función cognitiva, sin embargo sus asociaciones no fueron significativas. Según nuestros resultados, MMSE se correlaciona debilmente con urea en la cohorte de menor edad (Tabla 78), consideramos que es necesario un estudio en profundidad para afirmar una posible asociación significativa.

### **6.2.5.- Función Cognitiva. Correlación con APOE**

Se ha descrito que ser APOE-  $\epsilon$ 4 portador es un factor de riesgo para todas las formas de EA tanto de inicio precoz como tardío (Haenicka J 2006, Brickell KI 2006).

En nuestro estudio con hombres sanos, encontramos que aquellos que heredan al menos un alelo APOE-4 obtienen una puntuación más baja en el sub-test de Memoria de evocación con pistas ( $p=0,044$ ), en el test de screening MMSE ( $p=0,039$ ), y en el sub-test de Recuerdo ( $p=0,043$ ) que los no portadores (Tabla 24).

Estos resultados harían sospechar que el heredar al menos un alelo APOE-  $\epsilon$ 4 está implicado en el deterioro del rendimiento cognitivo, pudiendo establecerse un punto importante para trabajar en el aspecto de la prevención primaria, con el seguimiento activo de los sujetos de riesgo, con la monitorización continua de los resultados en los test de función cognitiva y en los biomarcadores plasmáticos para valorar la evolución dentro del envejecimiento normal y la posible alteración de la línea de base hacia el DCL.

Investigaciones sobre el efecto del ejercicio en ratones transgénicos portadores APOE- $\epsilon$ 4, reflejan mejoras en los marcadores de la plasticidad del hipocampo que se relacionan con el rendimiento cognitivo lo que apoya los beneficios del ejercicio sobre los portadores (Nichol et al 2009). Recientemente autores como Willette en 2015 no encontraron asociación entre el genotipo APOE  $\epsilon$ 4 con la memoria inmediata y la memoria de aprendizaje verbal.

Se han descrito algunos efectos de APOE- $\epsilon$ 4 sobre el rendimiento cognitivo, por ejemplo Small en 2004 establece que afecta al rendimiento de la memoria episódica y a la función ejecutiva relacionada con la edad (Small BJ, 2004), posteriormente se establece su relación con las habilidades viso-espacial y la puntuación obtenidas en el MMSE (Caselli RJ 2009; Head D 2012), estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio, aunque nuestros datos se amplian a la memoria de evocación con pistas y al recuerdo.

### **6.3.- Biomarcadores beta-amiloides en plasma: A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17. Discusión de resultados**

Para valorar la sensibilidad y especificidad de las proteínas  $\beta$ -amiloides en plasma, los investigadores han comparado los datos obtenidos con los niveles de formación de placas a través de técnicas de imagen como la resonancia magnética (Sotolongo-Grau O, 2014) o el PET (Murray AD, 2011) y han descrito la asociación entre el nivel sérico de proteínas A $\beta$ 40 unido en plasma y la presencia de placas amiloides en el hipocampo izquierdo a nivel cerebral.

Los tres biomarcadores que hemos analizado en nuestro estudio han sido A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en su forma libre, total y unida en plasma y las proporciones entre estos péptidos.

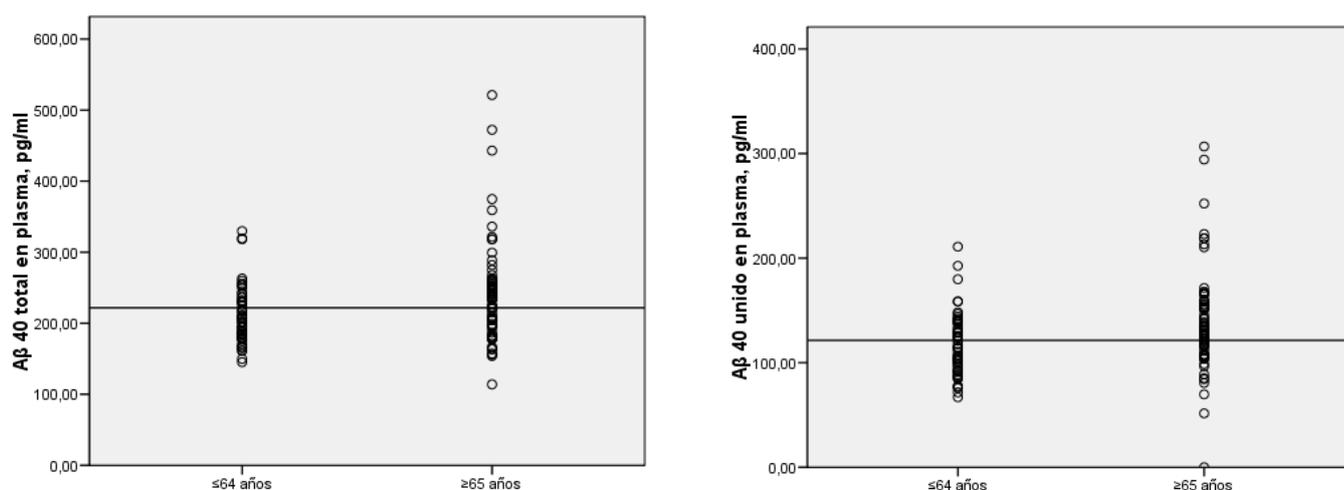
Las proteínas beta-amiloides se asocian con el adelgazamiento de la corteza frontal superior y media, la corteza parietal medial (precuneus) y la corteza occipital medial medido mediante PIB+ (Villeneuve S, 2014). Estos hallazgos son importantes porque sugieren que uno de los mecanismos por los cuales el riesgo vascular podría aumentar la probabilidad de desarrollar EA es potenciando el efecto negativo de A $\beta$  en el grosor cortical en las regiones vulnerables produciendo la pérdida sináptica y neuronal, sin embargo los autores también subrayan que otros factores deben trabajar con A $\beta$  para conducir a la progresión de los cambios en estas regiones cerebrales vulnerables (Jack JR, 2010; Villeneuve S, 2014).

A $\beta$ 40 es el péptido más abundante (Pesini P, 2012) estando siempre presente en la EA, A $\beta$ 17 parece ser el segundo fragmento de A $\beta$  más abundante en el líquido cefalorraquídeo (Pérez-Grijalba V, 2015) y A $\beta$ 42 es esencial para la agregación de A $\beta$  en la cascada amiloide de la EA (Hardy JS, 2002).

### 6.3.1.- Biomarcador A $\beta$ 40 en plasma. Discusión de resultados

Los valores medios de A $\beta$  en el total de nuestra muestra son: A $\beta$ 40 libre en plasma 95,5 pg/ml (min 49,61 y max 201), A $\beta$ 40 total en plasma 227,30 pg/ml (min 113,90 y max 501,18) y A $\beta$ 40 unido en plasma 129,28 pg/ml (min 129,28 y max 306,75). Estas cifras son más elevadas a las publicadas por Pesini en 2012 para su grupo control y son: A $\beta$ 40 sin diluir 15,4 pg/ml  $\pm$ 47,4, A $\beta$ 40 diluido 56,4 $\pm$ 36,4 y A $\beta$ 40 unido a células 59,3 $\pm$ 28,8, pero debemos señalar que este tratamiento a nivel de laboratorio no fue exactamente igual al realizado en nuestro estudio, lo que puede justificar la disparidad de resultados (Pesini P, 2012).

El péptido A $\beta$  40 total y unido en plasma es más abundante en el grupo de mayor edad ( $p=0,002$  y  $p=0,003$ ) (Tabla 29).



**FIGURA 17:** Distribución de A $\beta$ 40 en las dos cohortes de edad con la línea media. Encontramos diferencias en los valores medios entre las dos cohortes de edad para A $\beta$  40 total ( $p=0,002$ ) y A $\beta$  40 unido ( $p=0,003$ ) en plasma. Encontramos valores plasmáticos más elevados en la cohorte de mayor edad.

Si tenemos en cuenta el nivel de AF, encontramos diferencias significativas en los valores de A $\beta$  40 a nivel plasmático, para A $\beta$  40 libre ( $p=0,007$ ) y A $\beta$  40 total en plasma ( $p=0,012$ ). El GA es el que presenta las menores cifras séricas y el GS es el que presenta las mayores, estas diferencias se dan en la cohorte de menor edad (Tabla 30).

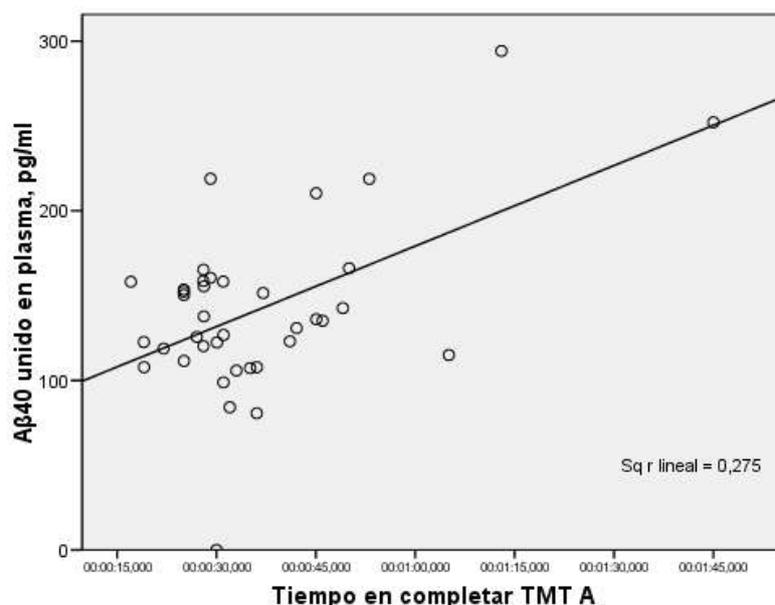
Sundelöf en 2008 en un estudio prospectivo establece que los bajos niveles de A $\beta$ 40 en plasma predijeron la EA en los hombres de edad avanzada independientemente de factores confusión, si bien no analiza las diferentes formas de los biomarcadores A $\beta$ . Sotolongo-Grau en 2014 descubre que los niveles de A $\beta$ 40 unido en plasma se relacionan con el volumen del hipocampo izquierdo mediante resonancia magnética, y analiza la fracción directamente accesible, total y unida a células, este tratamiento de A $\beta$  es igual que hemos realizado en nuestro estudio pero que ha sido ignorado en estudios previos (Sagare AP, 2011; Sundelof J, 2008).

#### **6.3.1.1.- Biomarcador A $\beta$ 40 y asociación con la Función cognitiva. Correlaciones..**

Encontramos una fuerte correlación entre el biomarcador A $\beta$ 40 y los test de función cognitiva (Tabla 39). Todas las formas A $\beta$ 40 (libre, total y unido en plasma) se correlacionan negativamente con la atención mantenida, cálculo, T@M. A $\beta$ 40 total y unido presentan correlación positiva con la velocidad de procesamiento de la información, y correlación negativa con la memoria de evocación con pistas.

Los primeros estudios (Gustand J, 2008) analizaron la asociación entre la elevación de A $\beta$  40 en plasma con la reducción de la función cognitiva y encontraron que el nivel de A $\beta$  se asoció con la función cognitiva en adultos mayores sanos pero que era necesario seguir trabajando en los mecanismos de actuación. En adultos mayores sin demencia los niveles elevados de A $\beta$ 40 plasmáticos se asociaron con un nivel de atrofia cerebral más rápido y con la disminución del volumen del hipocampo (Kaffashian S, 2015).

En función del nivel de AF, encontramos correlación entre el biomarcador A $\beta$  40 y las funciones cognitivas exclusivamente en la cohorte de mayor edad y dentro del grupo de sujetos activos. Destacamos, la relación observada entre la velocidad de procesamiento visual de la información y velocidad psicomotora con todas las formas del péptido A $\beta$  40 (Tabla 40). Yokoyama analiza la relación de las proteínas beta-amiloides en plasma con la modificación de la función cognitiva por el ejercicio. Tras un entrenamiento específico cognitivo-motor en una pequeña muestra de sujetos, no observó cambios en los resultados del TMT (Yokoyama H, 2015), en nuestra muestra de sujetos que practican deporte durante toda su vida, encontramos diferencia en los resultados del test TMT parte A y B para el grupo de actividad moderada.



**FIGURA 18:** Correlación entre Aβ40 unido en plasma y TMTA en la cohorte de mayor edad activa ( $r= ,526$   $p=0,001$ )

En la cohorte de mayor edad encontramos correlación negativa entre Aβ 40 total y unido en plasma y la atención mantenida, atención dividida y cálculo, medida a través del PASAT 2 en función del nivel de AF (Tabla 41). Etnier tras su estudio en una cohorte con 90 sujetos cognitivamente normales apoya la posibilidad de que la aptitud aeróbica se asocie positivamente con el rendimiento de la memoria incluso en aquellos sujetos de riesgo por ser portador de ApoE-e4, y asocia la capacidad aeróbica con el mejor rendimiento del PASAT (Etnier JL, 2007).

El función del nivel de AF de los sujetos de la muestra, encontramos que el biomarcador Aβ 40 se asocia exclusivamente con la memoria inmediata en los hombres de mayor edad activos (Tabla 42). Algunos autores afirman que el uso del PASAT fue capaz de diferenciar a los sujetos con EA de los controles (Ghorbanian P, 2013) pero no se ha asociado con anterioridad a las proteínas beta-amiloides a nivel plasmático.

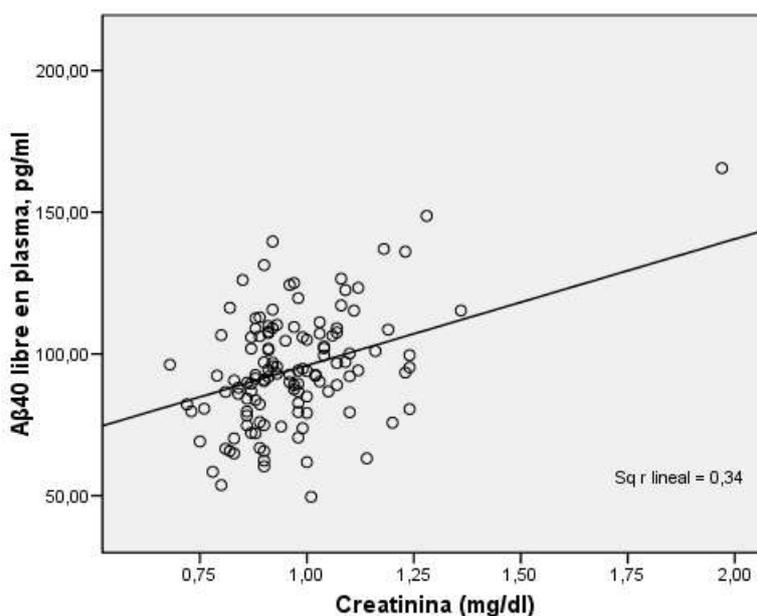
Por último encontramos que dentro de la cohorte de mayor edad activa existe una correlación negativa entre Aβ 40 libre, y Aβ 40 total en plasma con el sub-test de lenguaje y correlación positiva con Aβ 40 unido en plasma (Tabla 43). Modrego et al en 2008, publica una asociación negativa entre el péptido Aβ 40 y la puntuación obtenida en el MMSE. Posteriormente Zhou L en 2012 indica la misma asociación, es decir que el aumento del nivel plasmático de Aβ se asoció con una disminución en la puntuación del test MMSE.

Sotolongo-Grau en 2014 lleva a cabo un análisis más profundo de las diferentes formas de Aβ40 analizando la forma libre, total y unida y no encontraron relación con la puntuación obtenida en el MMSE. Este estudio hace un tratamiento de las proteínas β-amiloides de manera similar a la que se ha llevado a cabo en este estudio, y aunque nuestra población está formada por sujetos sin deterioro cognitivo, obtenemos resultados iguales a los obtenidos por ellos, si bien, nosotros también analizamos la asociación con los sub-apartados del test MMSE.

### 6.3.1.2.- Biomarcador A $\beta$ 40. Correlaciones con otros parámetros. Discusión de resultados

El biomarcador AB40 total y unido en plasma presenta una correlación negativa con colesterol total, HDL-C y albúmina (Tabla 62) y AB40 libre y total en plasma se correlaciona positivamente con la Creatinina.

La primera investigación sobre A $\beta$  a nivel plasmático (Biere AL, 1996) descubre que hasta un 5% de las A $\beta$  del plasma están unidas a lipoproteínas de muy baja densidad, baja densidad y alta densidad y que la gran mayoría (aproximadamente el 89%) sin embargo, se une a la albúmina y muy poca A $\beta$  está libre. Estudios más recientes (Rózga M, 2010) afirman que la albúmina sérica humana es una proteína que constituye un vehículo versátil tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo; esta se une con la molécula A $\beta$  con moderada afinidad micro molar, y constituye un modelo de interacciones que hacen de la albúmina un guardián contra la toxicidad A $\beta$  en los compartimentos cerebrales extracelulares.



**FIGURA 19:** Asociación entre A $\beta$ 40 libre en plasma y creatinina en el total de la muestra ( $r = ,375$   $p = 0,000$ )

Raffaitin en 2011 presenta una relación entre el nivel de triglicéridos con la demencia, siendo posteriormente Bowman en 2012 quien amplía la asociación entre el deterioro de la integridad cerebral con los triglicéridos plasmáticos y HDL-C. Estudios más recientes asocian los bajos niveles de HDL-C con un mayor depósito amiloide cerebral independientemente del genotipo APOE (Reed B, 2014), si bien, no especifica en que biomarcadores fue mayor esta deposición amiloide. Las reducciones de HDL-C se asocia con el adelgazamiento de la corteza frontal lateral y medial lo que es un signo de riesgo vascular medido mediante PIB (Villeneuve S, 2014).

Encontramos un fuerte vínculo entre los niveles de creatinina y la deposición de proteínas A $\beta$ 40 plasmáticas. En la cohorte de mayor edad encontramos una fuerte asociación entre A $\beta$ 40 libre y total en plasma con urea y creatinina (Tabla 64). A pesar de esta fuerte asociación de la creatinina con A $\beta$ , son pocos estudios han estudiado esta interacción. Rajagopalan en 2013, es el primero que asocia la mala función renal con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y atrofia cerebral generalizada. Ruiz en 2013 encontró que A $\beta$ 40 libre y total

estaba fuertemente asociado con la creatinina, con menores niveles en controles. Sin embargo sólo una minoría de estudios incorporan los biomarcadores de función renales como Sotolongo-Grau en 2014. Ruiz en 2013 encontró que A $\beta$  40 libre y A $\beta$  40 total se asociaban con los niveles de ácido úrico aunque en menor medida que con la creatinina y sugiere que esta asociación ha podido aparecer como consecuencia de la fuerte relación de la creatinina con A $\beta$ .

En función del nivel de AF, en el GS de la cohorte de menor edad encontramos correlación negativa entre todas las formas de A $\beta$ 40 y el Colesterol total. En el GS de la cohorte de mayor edad encontramos un mayor número de correlaciones, así todas las formas de A $\beta$ 40 se correlacionan con la glucosa, colesterol total, LDL-C, albúmina, urea, creatinina y fosfatasa alcalina (Tabla 71). Toledo en 2012 no encontró asociación entre los niveles de colesterol y los de A $\beta$  medidos mediante PIB-PET. Los niveles de colesterol en el cerebro afectan la síntesis, separación y toxicidad de A $\beta$ , trabajos in vitro han demostrado que la modulación de los niveles de colesterol local modifican la producción de A $\beta$  (Reed B, 2014), por ejemplo en ratones transgénicos APP una dieta rica en colesterol se asociaba con una mayor formación de placa A $\beta$ . El colesterol total en adultos se asocia con un riesgo más elevado de EA en la vejez (Raffaitin et al, 2011; Sierra S, 2011). El posible papel modulador del colesterol en la amiloidosis es importante porque se conoce bastante sobre la forma de manipular el metabolismo de los lípidos y si puede reducir el depósito de A $\beta$  podría tener un efecto importante sobre la incidencia de la EA.

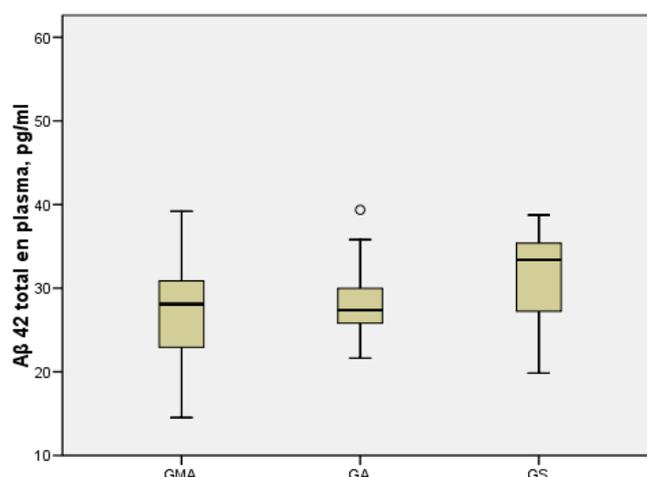
La inflamación sistemática se asocia con la pérdida de la integridad de la barrera hemato-encefálica y con neuroinflamación que conduce a enfermedades neurodegenerativas, como A $\beta$  y tau. Pike en 2015 propone que la fosfatasa alcalina puede regular la respuesta anti-inflamatoria en la fase aguda para evitar la progresión de la inflamación y sugieren la administración sistemática de fosfatasa alcalina como una terapia potencial para la resolución de la inflamación y la prevención de la patología de la EA, así como otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la inflamación (Pike AF, 2015).

### **6.3.2.- Biomarcador A $\beta$ 42 en plasma. Discusión de resultados**

Los valores medios de A $\beta$ 42 son los siguientes: A $\beta$ 42 libre en plasma  $x=10.6$  (min =0 y max=30,12), A $\beta$ 42 total en plasma  $x=30.7$  (min =13,01 y max=149,13) y A $\beta$ 42 unido en plasma  $x=20.08$  (min =0 y max=119,01). Pesini en 2012 publica un rango inferior al nuestro: A $\beta$ 42 sin diluir en plasma  $x=8.0$  (min =3,7 y max=16,9), A $\beta$ 42 diluido en plasma  $x=40.1$  (min =20,5 y max=780,6), A $\beta$ 42 unido a células  $x=58.7$  (min =28,4 y max=76,8) (Pesini P, 2012).

El péptido A $\beta$  42 libre, total y unido en plasma es más abundante en el grupo de mayor edad aunque estas diferencias no son significativas (Tabla 29). La mayoría de los estudios con proteínas beta-amiloides en plasma se han llevado a cabo en sujetos con deterioro cognitivo (Sotolongo-Grau O, 2014; Pesini P, 2012; Gabelle A, 2013) por lo que se desconoce los niveles medios en poblaciones sanas de diferente edad.

En función del nivel AF, encontramos diferencias en los valores medios de A $\beta$ 42 total en plasma ( $p=0,025$ ) entre los grupos, con los siguientes valores medios: GMA  $x=27,23$ , GS  $x=28,42$  y GS  $x=35,23$  en la cohorte de menor edad.



**FIGURA 20:**

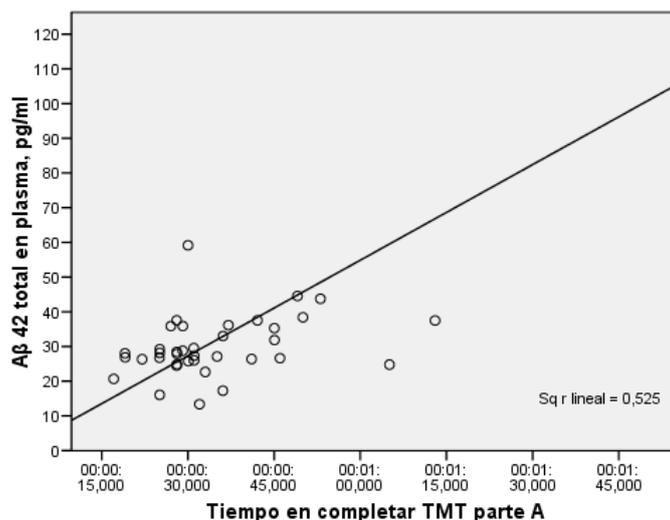
Diagrama de cajas de A $\beta$ 42 total en plasma en la cohorte de menor edad en función del nivel de AF ( $p=0,025$ )

Sundelöf en 2008 en un estudio prospectivo establece que los niveles de A $\beta$ 42 no se asociaron con la incidencia de la EA, si bien no analiza las diferentes formas de los biomarcadores A $\beta$ . Por el contrario, Sagarre en 2011 establece que sí podría existir asociación entre los niveles de A $\beta$ 42 en plasma y la deposición amiloide cerebral. Perez-Grijalba en 2013 con un estudio más exhaustivo de las proteínas A $\beta$  revela que los niveles de A $\beta$  42libres plasmáticos fueron menores en sujetos con DCL que en el grupo control, esto es congruente con estudios anteriores mientras que A $\beta$  42 unido mostró una tendencia opuesta, es decir era mayor en sujetos con DCL. Este hallazgo podría ayudar a explicar la variabilidad de los resultados obtenidos en los diferentes ensayos que utilizan los estudios sobre AB plasmáticas. En nuestra muestra de sujetos sanos encontramos un mayor nivel de A $\beta$ 42 libre, total y unido en plasma en la cohorte de mayor edad.

### **6.3.2.1.- Biomarcador A $\beta$ 42 y asociación con la Función cognitiva. Correlaciones. Discusión de resultados.**

Encontramos correlaciones entre A $\beta$  42 y las diferentes funciones cognitivas principalmente en la cohorte de mayor edad.

En función del nivel de AF de la muestra, en la cohorte de mayor edad encontramos una fuerte correlación positiva entre todas las formas de A $\beta$  42, es decir A $\beta$  42 libre, A $\beta$  42 total y A $\beta$  42 unido en plasma y la velocidad de procesamiento de la información medida mediante el test TMT A y TMT B (Tabla 45).



**FIGURA 21:** Asociación entre A $\beta$  42total y TMT A en el GA de la cohorte de mayor edad ( $r= ,723$   $p=0,000$ ).

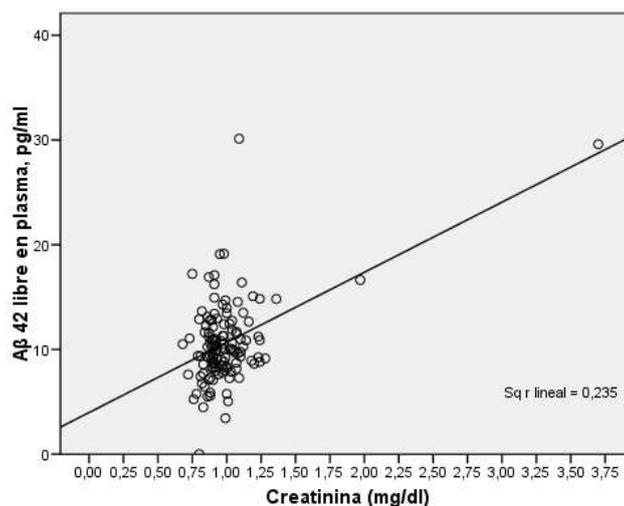
Igualmente en el GA de la cohorte de mayor edad encontramos que todas las formas de A $\beta$  42 se correlacionan negativamente con el proceso de atención mantenida y cálculo medida mediante el PASAT 1 (Tabla 46).

En la cohorte de menor edad encontramos que A $\beta$  42 se asocia a los tipos de memoria en función del nivel de AF. Así dentro de nuestros resultados encontramos una fuerte correlación positiva entre A $\beta$  42 total y unido en plasma con el test T@M, el sub-test de memoria de evocación libre y el de memoria de evocación con pistas (Tabla 47).

Tras la validación del Test T@M por Rami en 2007, posteriormente en 2010 llevan a cabo un trabajo para establecer esta prueba de alteración de memoria como prueba discriminativa entre sujetos con quejas subjetivas de memoria sin deterioro cognitivo objetivable y pacientes con DCL y EA. Llegan a la conclusión de que T@M es un método eficaz y válido de discriminación, pero no se han llevado a cabo estudios que lo asocien con las proteínas beta-amiloides en plasma.

#### **6.3.2.2.- Biomarcador A $\beta$ 42. Correlaciones con otros parámetros. Discusión de resultados.**

El biomarcador A $\beta$ 42 total y unido en plasma presenta correlaciona negativa con HDL-C (Tabla 62) y A $\beta$ 42libre en plasma presenta correlación positiva con creatinina ( $p=0,009$ ) (Figura 22).



**FIGURA 22:** Asociación entre Aβ42 libre en plasma y creatinina en el total de la muestra ( $r=,232$   $p=0,009$ )

En función del grupo de edad, es en la cohorte de mayor edad en la que encontramos un mayor número de correlaciones; la creatinina muestra una fuerte correlación con los biomarcadores beta-amiloides, destaca la correlación positiva de Aβ42 libre con creatinina ( $p=0,000$ ) y Aβ42 total en plasma con creatinina ( $p=0,017$ ) y Aβ42 libre con urea ( $p=0,012$ ) (Tabla 65).

En función del nivel de AF en la cohorte de menor edad encontramos asociación entre Aβ42 total y unido en plasma con creatinina tanto en el GMA como en el GA. En la cohorte de mayor edad encontramos un gran número de asociaciones entre Aβ42 y los parámetros bioquímicos principalmente en el GS. Todas las formas de Aβ42 (Aβ42 libre, total y unido en plasma) se correlaciona con glucosa y urea. Aβ42 total y unido en plasma presenta correlación negativa con colesterol, LDL-C. Un mayor colesterol total sérico al final de la vida se ha asociado con el adelgazamiento de la corteza parietal, circunvolución y precuneos regiones con alto valor en la predicción de la progresión de la EA (Villeneuve S, 2014).

Ruiz en 2013 no encontró asociación entre Aβ42 con la creatinina (Ruiz A, 2013), si bien nuestros datos indican en función de la edad y el nivel de actividad física Aβ42 libre y total se presenta una correlación positiva con la creatinina.

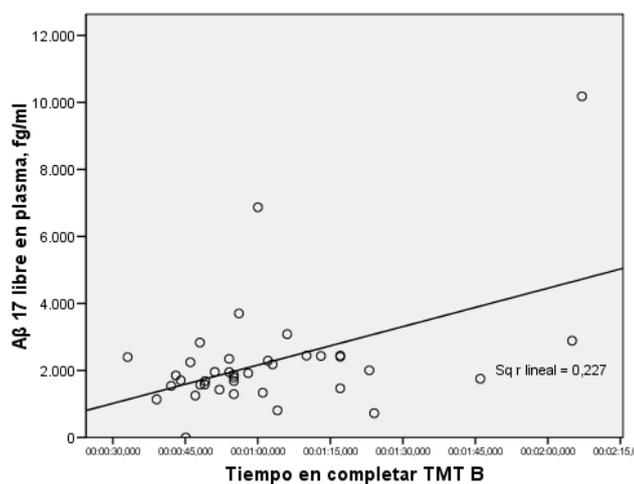
### **6.3.3.- Biomarcador Aβ17 en plasma. Discusión de resultados.**

Existe un conocimiento escaso sobre el biomarcador Aβ 17 en plasma con pocos estudios publicados en la actualidad (Pérez-Grijalba V, 2015); se sugiere que su evaluación puede aumentar el rendimiento diagnóstico de las proteínas Aβ en plasma. Los sujetos con Aβ17/Aβ42 por debajo de la media tendrían una probabilidad mayor de convertirse a DCL o EA frente a los sujetos control que tienen este ratio por debajo de la media (Pérez-Grijalba V, 2015).

El valor medio de Aβ17 libre en plasma es  $x=2296,65$  (min 0,0 y max 10183,4), Aβ17 total en plasma es  $x=4626,77$  (min 0,0 y max 34012,2) y Aβ17 unido en plasma es  $x=2369,26$  (min 0,0 y max 23828,8). No encontramos diferencias en los valores medios en función de la cohorte de edad ni del nivel de AF.

### 6.3.3.1.- Biomarcador A $\beta$ 17 y asociación con la Función cognitiva. Correlaciones. Discusión de resultados.

En la cohorte de mayor edad activa encontramos una fuerte asociación entre A $\beta$  17 y TMT. Todas las formas de A $\beta$  17 se correlacionan con la velocidad de procesamiento de la información medida a través del test TMT parte A y TMT parte B (Tabla 50) y con la atención mantenida, atención dividida y cálculo medida mediante el test PASAT 1 (Tabla 51).



**FIGURA 23:** Correlación entre A $\beta$  17 libre en plasma y TMTB en el GA de la cohorte de mayor edad ( $r=,696$   $p=0,000$ ).

En la cohorte de menor edad en el GA A $\beta$  17 unido en plasma presenta correlación negativa con T@M ( $p=0,036$ ). En la cohorte de mayor edad en el GMA A $\beta$  17 libre presenta correlación negativa con la memoria de evocación libre ( $p=0,006$ ) y en el GS A $\beta$  17 unido en plasma presenta la misma correlación con la memoria de evocación libre ( $p=0,046$ ).

No encontramos referencias sobre la posible asociación entre A $\beta$  17 a nivel plasmático y su relación con la función cognitiva, por lo que nuestro estudio es pionero las correlaciones encontradas.

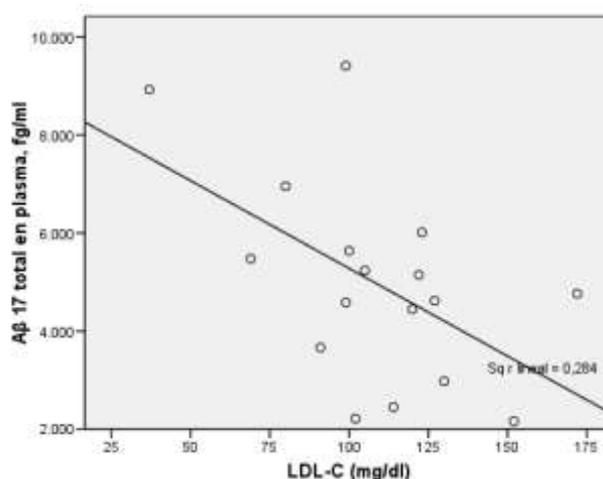
### 6.3.3.2.- Biomarcador A $\beta$ 17. Correlaciones con otros parámetros. Discusión de resultados.

En la cohorte de menor edad encontramos una asociación positiva entre A $\beta$ 17 unido en plasma con los kilos de masa magra ( $p=0,040$ ) y kilos de agua corporal ( $p=0,041$ ) (Tabla 61). Balakrishnan en 2005 en un estudio transversal con una muestra muy pequeña (18 sujetos) asocia los niveles plasmáticos de A $\beta$ 42 con el IMC. Toledo en 2012 muestra un vínculo entre los factores de riesgo cardiovascular y la deposición de A $\beta$  a nivel cerebral medida con técnicas de imagen, apareciendo con una asociación inversa para el IMC.

En la cohorte de menor edad encontramos que A $\beta$ 17 libre y A $\beta$ 17 total en plasma presentan correlación negativa con LDL-C. En la cohorte de mayor edad es A $\beta$ 17 libre en plasma la forma del péptido que presenta una mayor correlación con los parámetros bioquímicos; con albúmina, urea y creatinina (Tabla 66).

En función del nivel de AF en el GS de la cohorte de menor edad, A $\beta$ 17total y A $\beta$ 17unido en plasma presenta correlación negativa con triglicéridos. En la cohorte de mayor edad en el GS A $\beta$ 17libre y A $\beta$ 17total en plasma presenta correlación negativa con LDL-C, si bien es la forma de A $\beta$ 17 libre en plasma la que presenta una fuerte asociación con la mayoría de los parámetros bioquímicos; glucosa, LDL-C, albúmina, urea, creatinina y proteínas totales (Tabla 73). No se puede ignorar el significado biológico de estos hallazgos que podría proporcionar información acerca de la fisiología real de estos péptidos derivados de la APP por ejemplo el ciclo de la creatinina en el cerebro y músculo podría tener una relación más estrecha con la fisiología amiloide y función renal de la que se conocía anteriormente (Ruiz A, 2013).

Hay estudios que relacionan el exceso de tejido adiposo como el inicio de la diabetes tipo II y con alteración de la circulación e inflamación a nivel cerebral (Mayeux R, 2012), si bien no se ha asociado con los niveles de A $\beta$  a nivel sérico. Los desórdenes de Glucosa aumentan el riesgo de desarrollar DCL (Profenno LA, 2010), por lo que la alta prevalencia de estos trastornos pueden aumentar el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.



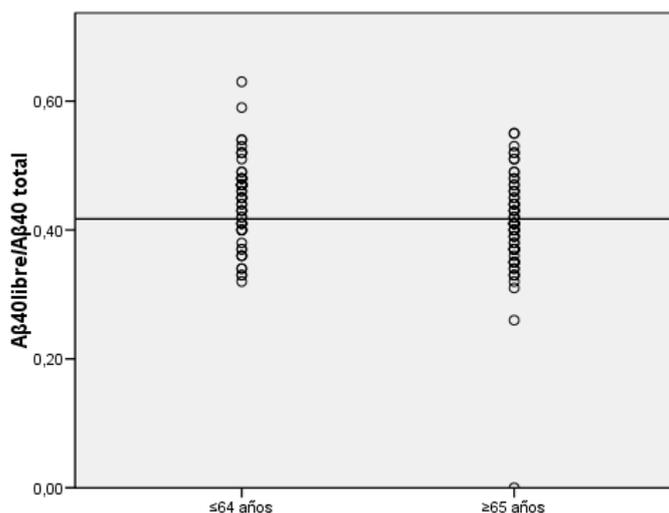
**FIGURA 24:** Asociación entre A $\beta$ 17total en plasma y LDL-C en el GS de la cohorte de mayor edad ( $r = -0,533$   $p = 0,028$ )

Algunos estudios (Kuo YM 1998; Lesser GT, 2011) relacionaron las proteínas A $\beta$  con el perfil lipídico en pacientes con EA tras la autopsia. Reed en 2014 asocia los altos niveles de LDL-C con un mayor depósito amiloide cerebral independientemente del genotipo APOE (Reed B, 2014). Según nuestros resultados, LDL-C se asocia con un mayor nivel sérico de A $\beta$ 17 libre y total en plasma en la cohorte de mayor edad (además de la asociación anteriormente descrita para A $\beta$ 40-42 total y unido en plasma).

Los iones metálicos están fuertemente implicados como cofactores en la patogénesis de la EA, de hecho algunos investigadores (Liu B, 2011) han demostrado que el cobre, zinc y hierro pueden exacerbar el daño oxidativo que acompaña a la agregación de péptidos A $\beta$ . Existe la hipótesis de que el hierro retrasa la formación de agregados bien ordenados de A $\beta$  y promueve su toxicidad en la EA, se acumula en el cerebro con la edad y puede tener un papel en el daño oxidativo que se observa en la EA. Si bien a pesar de esta asociación, los estudios de proteínas beta-amiloides a nivel plasmático no tiene en consideración el papel de la ferritina como posible factor que interfiere en la deposición de A $\beta$  y en la EA.

### 6.3.4.- Ratios de los biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17. Discusión de resultados

Según nuestros resultados, encontramos diferencia en los valores medios del ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total entre los dos grupos de edad ( $p=0,004$ ). Los resultados más significativos que encontramos en la literatura son en relación con A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40diluido, A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 42diluido y A $\beta$ 42libre/A $\beta$ 40libre (Sagare AP, 2011; Sundelof J, 2008; Pérez-Grijalba V, 2013) que fueron menores en el grupo con DCL que en controles.



**FIGURA 25:** Valores medios del ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total en los dos grupos de edad ( $p=0,004$ ) y línea media.

En función del nivel de AF en la cohorte de mayor edad encontramos diferencia en el valor medio del ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total entre los grupos de AF. Los valores medios de los grupos son: GMA  $x=,45$ , GS  $x=,42$ , GA  $x=,38$  (Tabla 31).

#### 6.3.4.1.- Ratios de los biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 y asociación con la Función cognitiva. Correlaciones. Discusión de resultados

Las asociaciones que encontramos en los ratios están en consonancia con las observadas en el análisis individual de los biomarcadores A $\beta$  40, 42 y 17 libre, total y unido en plasma.

En función del nivel de AF encontramos una correlación positiva entre A $\beta$  40Libre/A $\beta$ 40Total, A $\beta$ 42Libre/A $\beta$ 42Total y A $\beta$ 17Libre/A $\beta$ 17Total con la velocidad de procesamiento visual de la información, medida con el test TMT parte A y el ratio A $\beta$  17Libre/A $\beta$ 42Total se correlaciona negativamente con TMT parte A y con TMT parte B. En la cohorte de mayor edad encontramos correlación positiva entre A $\beta$ 17Libre/A $\beta$ 40Libre y A $\beta$  17Libre/A $\beta$ 42Libre con TMT A (Tabla 54).

En la relación con los tipos de memoria, el GA de la cohorte de menor edad, A $\beta$ 42total/A $\beta$ 40total se asocia con T@M ( $p=0,027$ ), el GS A $\beta$ 40Libre/A $\beta$ 40Total y A $\beta$ 42Libre/A $\beta$ 42Total presenta correlación negativa con la memoria de evocación libre (Tabla 56). En la cohorte de mayor edad es en los ratios de A $\beta$ 17 en los que encontramos el mayor número de correlaciones, destaca A $\beta$ 17Libre/A $\beta$ 17Total con T@M ( $p=0,020$ ) y con la memoria de evocación libre ( $p=0,012$ ).

En función del nivel de AF, el GMA de la cohorte de mayor edad  $A\beta_{40}Libre/A\beta_{40}Total$  presenta correlación negativa con MMSE ( $p=0,012$ ) y recuerdo ( $p=0,013$ ) y en el GS  $A\beta_{17}total/A\beta_{40}total$  presenta correlación negativa con MMSE ( $p=0,021$ ) y recuerdo ( $p=0,021$ ).

Recientemente Yokoyama analiza la relación de las proteínas beta-amiloides en plasma con la modificación de la función cognitiva por el ejercicio. Tras un entrenamiento específico cognitivo-motor en una pequeña muestra de sujetos, el ratio  $AB_{42}/AB_{40}$  disminuyó después del entrenamiento de tarea doble y de una única tarea, aunque los valores pre y post intervención entre los grupos no fueron significativamente diferentes (Yokoyama H, 2015).

#### **6.3.4.2.- Ratios de los biomarcadores $A\beta_{40}$ , $A\beta_{42}$ y $A\beta_{17}$ . Correlaciones con otros parámetros.**

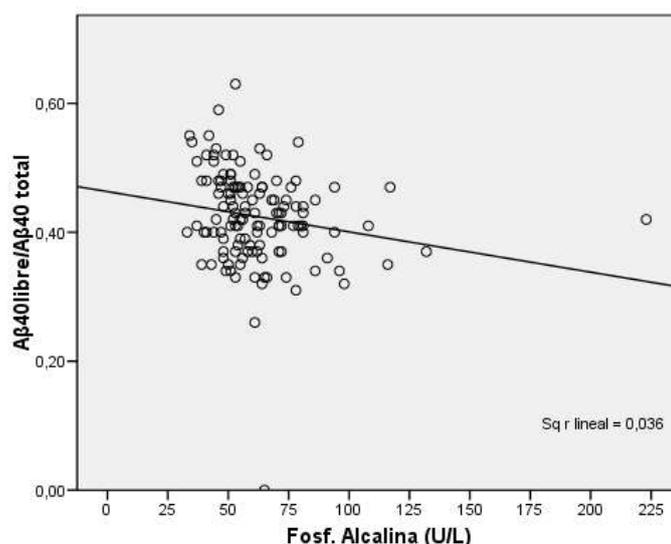
##### **Discusión de resultados.**

En la cohorte de mayor edad, la TAS se asocia con el ratio  $A\beta_{42}libre/A\beta_{40}libre(p=0,049)$ ,  $A\beta_{42}total/A\beta_{40}total(p=0,023)$ ,  $A\beta_{17}libre/A\beta_{40}libre(p=0,034)$ . La TAD se asocia con el ratio  $A\beta_{17}libre/A\beta_{40}libre(p=0,033)$ . Lambert informó de la asociación entre la TAS y TAD con los niveles de  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  en plasma en pacientes de edad avanzada, lo que sugirió que estos péptidos afectan a la TA en vivo. Sin embargo, señala que este efecto podría estar impulsado principalmente por  $A\beta_{40}$ , con su faceta de inducir la disminución del flujo cerebral en los vasos sanguíneos cerebrales y el volumen sanguíneo ocasionando vasoconstricción (Lambert JC, 2011). Toledo mediante técnicas de imagen encontró asociación entre la TAD y la deposición amiloide medida por PIB, así incrementos de 10mmHg en la TAD predicen un mayor depósito de PIB en 0,1444 (Toledo JB, 2012). Nosotros encontramos asociación entre el ratio  $A\beta_{17}libre/A\beta_{40}libre$  y la TAD.

Recientes estudios muestran que la HTA está vinculada a la deposición de  $A\beta$  en el cerebro de adultos mayores y sugieren que la rigidez arterial desempeña un papel central en esta relación (Hughes TM, 2015). La hipertensión no controlada parece predecir el nivel de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de  $A\beta$  en el cerebro (Hughes TM, 2015). Los niveles altos de presión arterial se asocian con mayor reducción del volumen cerebral total, cortical e hipocampal (Beauchet O, 2013).

En la cohorte de menor edad, al analizar los ratios de las proteínas  $A\beta$  en plasma encontramos que para los ratios de  $A\beta_{17}$  aparece correlación con el porcentaje de grasa corporal, kilos de masa magra y kilos de agua corporal similar a la que habíamos descrito para  $A\beta_{17}$  unido en plasma anteriormente (Tabla 61).

En el total de la muestra encontramos que  $A\beta_{40}Libre/A\beta_{40}Total$  se correlaciona con HDL-C, albúmina y fosfatasa alcalina.  $A\beta_{42}Libre/A\beta_{42}Total$  se correlaciona con HDL-C y creatinina y  $A\beta_{17}Libre/A\beta_{17}Total$  se correlaciona con urea, creatinina y fosfatasa alcalina (Tabla 63).



**FIGURA 26:** Correlación entre el ratio  $A\beta$  40Libre/ $A\beta$ 40Total y fosfatasa alcalina en el total de la muestra ( $r = -.274$   $p = 0,002$ )

En la cohorte de mayor edad,  $A\beta$  40Libre/ $A\beta$ 40Total presenta correlación negativa con urea y creatinina.  $A\beta$  42Libre/ $A\beta$ 42Total se correlaciona con HDL-C y Creatinina.  $A\beta$  42Libre/ $A\beta$ 40Total se correlaciona con urea y creatinina. Bates describe un posible vínculo entre el perfil lipídico y la posibilidad de desarrollar EA (Bates KA, 2009). Bowman identifica que los niveles de triglicéridos en plasma fueron más altos y los de HDL-C más bajos en sujetos con deterioro cognitivo que en controles, no encontrando diferencias para el Colesterol total y LDL (Bowman GL, 2012).

En función del nivel de AF, el GMA de la cohorte de menor edad encontramos una correlación negativa entre  $A\beta$  42total/ $A\beta$ 40total con el Colesterol Total, LDL-C, creatinina y fosfatasa alcalina (Tabla 69). Los triglicéridos se correlacionan con  $A\beta$ 17Libre/ $A\beta$ 17Total ( $p = 0,002$ ) y  $A\beta$ 17total/ $A\beta$ 42Total ( $p = 0,015$ ). En la cohorte de mayor edad activa  $A\beta$ 42Libre/ $A\beta$ 40libre se correlaciona negativamente con urea ( $p = 0,008$ ) y creatinina ( $p = 0,020$ ) (Tabla 72).

### 6.3.5.- Biomarcador $A\beta$ 40, $A\beta$ 42 y $A\beta$ 17 en plasma. Correlación con APOE.

Estudios en humanos sobre los efectos de APOE- $\epsilon$ 4 en la carga de amiloide cerebral evaluada con técnicas de imagen como el PET (Head D 2012), sugieren que el ser portador de APOE- $\epsilon$ 4 y tener un estilo de vida sedentario puede colocar a las personas en una situación de mayor riesgo de deposición amiloide. Un estilo de vida físicamente activo ayudaría a los portadores APOE- $\epsilon$ 4 a tener unos niveles de amiloide cerebral iguales a los no portadores, ya que la actividad física podría reducir la acumulación  $\beta$ -amiloide a nivel cerebral. Sin embargo, hay algunos aspectos que no fueron tenidos en cuenta como la intensidad del ejercicio físico, que hemos analizado en nuestro estudio.

Se ha descrito que APOE- $\epsilon$ 4 constituye un factor de riesgo genético para la EA porque participa en el tráfico de las proteínas beta-amiloides (Hoenicka J 2006), pero también APOE- $\epsilon$ 4 se asocia con

otras enfermedades neurodegenerativas por lo que no es un factor de riesgo exclusivo de la EA (Murray AD, 2011).

Al comparar los valores de biomarcadores A $\beta$  en plasma en el grupo APOE-4 portador y en el grupo APOE-4 no portador teniendo en cuenta el nivel de AF, encontramos que el valor del ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total en los no portadores muestra diferencias significativas en función del nivel de AF ( $p=0,003$ ) (Tabla 35), los valores medios de los grupos de AF son los siguientes: GA=  $0,395\pm 0,82$ , GS= $0,425\pm 0,04$  y GMA=  $0,449\pm 0,06$ . Kaffashian describe que en adultos mayores sin demencia el ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 se asocia con el aumento de la atrofia cerebral total y materia gris (Kaffashian S, 2015).

Los hombres de nuestra muestra que heredan el Genotipo E3/E3 presentan un ratio A $\beta$ 40libre/A $\beta$ 40total diferente en función del nivel de AF ( $p=0,013$ ) (Tabla nº 37), los valores medios de los grupos de AF son los siguientes: GA=  $0,396\pm 0,9$ , GS= $0,41\pm 0,04$  y GMA=  $0,448\pm 0,07$ .

Los hombres de nuestra muestra que heredan el Genotipo E2/E3 encontramos una correlación negativa entre A $\beta$  42 unido en plasma y el gasto calórico/día invertido en la práctica de AF ( $r=-,540$   $p=0,038$ ).

## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

---



## 7.- BIBLIOGRAFÍA

---

Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1447-53.

Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2005 Apr 27;25(17):4217-21.

Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS Jr. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Jan;25(1):71-80.

Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Sep;32(9 Suppl):S498-504.

Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE Jr, Aaronson NK, Mosconi P, Rasmussen NK, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplège A; IQOLA Project Group. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*. 2004 Mar;13(2):283-98.

Anderson BJ, Li X, Alcantara AA, Isaacs KR, Black JE, Greenough WT. Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia*. 1994 May;11(1):73-80.

Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub3.

Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011 May;12(5):e426-37. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x. Epub 2011 Feb 23.

Atko Viru y Mehis Viru. Análisis y Control del Rendimiento Deportivo. Editorial Paidotribo. 2003. Barcelona.

Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res.* 2002 Sep;53(3):737-40.

Badia X. [Transcultural measurements of quality of life in relation to health, for adaptation by Spain]. [Article in Spanish] *Med Clin (Barc).* 1995 Jun 10;105(2):56-8.

Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(2):569-79. doi: 10.3233/JAD-2010-100768.

Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL, Lladó A; Neurological Tissue Bank/University of Barcelona/Hospital Clínic NTB/UB/HC Collaborative Group. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology.* 2011 May 17;76(20):1720-5.

Bates KA, Sohrabi HR, Rodrigues M, Beilby J, Dhaliwal SS, Taddei K, et al. Association of cardiovascular factors and Alzheimer's disease plasma amyloid-beta protein in subjective memory complainers. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(2):305-18. doi: 10.3233/JAD-2009-1050.

Beauchet O, Celle S, Roche F, et al. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(8):1502–1516. A systematic review and meta-analysis of 28 studies examining associations between blood pressure and brain volume.

Ben Achour S, Pascual O. Glia: the many ways to modulate synaptic plasticity. *Neurochem Int.* 2010 Nov;57(4):440-5. doi: 10.1016/j.neuint.2010.02.013.

Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol.* 2004 Mar;61(3):378-84.

Berg A, Frey I, Baumstark MW, Halle M, Keul J. Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med.* 1994 Jan;17(1):6-21.

Biere AL, Ostaszewski B, Stimson ER, Hyman BT, Maggio JE, Selkoe DJ. Amyloid beta-peptide is transported on lipoproteins and albumin in human plasma. *J Biol Chem.* 1996 Dec 20;271(51):32916-22.

Birks J, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;(3):CD006104.

Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jul;87(14):5568-72.

Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvement from the field. *Developmental Neuropsychology*; 1989. p 295-306.

Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, Peña-Casanova J. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*.2001;39:1150–1157. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00055-0.

Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*(1985). 2002 Jul; 93(1): 3–30.

Bowman GL, Kaye JA, Quinn JF. Dyslipidemia and blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012:184042.

Braskie MN, Medina LD, Rodriguez-Agudelo Y, Geschwind DH, Macias-Islas MA, Cummings JL, et al. Increased fMRI signal with age in familial Alzheimer's disease mutation carriers. *Neurobiol Aging*. 2012 Feb;33(2):424.e11-21.

Brewster PW, Melrose RJ, Marquine MJ, Johnson JK, Napoles A, MacKay-Brandt A, Farias S, Reed B, Mungas D. Life experience and demographic influences on cognitive function in older adults. *Neuropsychology*. 2014 Nov;28(6):846-58. doi: 10.1037/neu0000098.

Brickell KL, Steinbart EJ, Rumbaugh M, Payami H, Schellenberg GD, Van Deerlin V, et al. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006 Sep;63(9):1307-11.

Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2009 May;10(5):333-44. doi: 10.1038/nrn2620. Epub 2009 Apr 2.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28:193-213

Carpenter JS, Andrykowski MA. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res.* 1998 Jul;45(1):5-13.

Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 2001 Aug 1;21(15):5678-84.

Caselli RJ, Dueck AC, Osborne D, et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon4 effect. *N Engl J Med.* 2009; 361:255–263. [PubMed: 19605830]

Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, Ganguli M. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: The Indo-US study. *Neurology.* 2001 Sep 25;57(6): 985–9.

Chasan-Taber L, Erickson JB, McBride JW, Nasca PC, Chasan-Taber S, Freedson PS. Reproducibility of a self-administered lifetime physical activity questionnaire among female college alumnae. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 1;155(3):282-9

Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, Ellis KA, Ames D, Masters CL, Rowe CC; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing Research Group. Relationship between memory performance and  $\beta$ -amyloid deposition at different stages of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2012;10(1-4):141-4. doi: 10.1159/000334295. Epub 2012 Feb 1.

Clarke G, Collins RA, Leavitt BR, Andrews DF, Hayden MR, Lumsden CJ, McInnes RR. A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations. *Nature.* 2000 Jul 13;406(6792):195-9.

Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Nov;61 (11):1166–1170.

Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2004 Mar 2;101(9):3316–3321.

Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(suppl 1):S263-S275

Craik FIM, Jennings JM. Human memory. *The Handbook of Aging and Cognition.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1992. p 51-110

Craik FIM. Cambios en la memoria humana relacionados con la edad: Envejecimiento Cognitivo Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002.

Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*;1986.p261-76

Cummings J. Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alzheimers Res Ther.* 2012 Sep 5;4(4):35

Cummings JL, Mega MS. *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience.* New York: Oxford University Press; 2003.

Dalla G, Rieu D. Differential effects of aging and age-related neurological diseases on memory systems and subsystems. *Handbook of Neuropsychology: F. Boller y S.F. Cappa.* 2ªed. Amsterdam: Elsevier Science; 2001. Vol. 6 p. 97-118.

Dementia: A Public Health Priority.  
[http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/\[PubMed\]](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/[PubMed])

Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Mar;14(3):345-56.

Driver HS, Taylor SR. Exercise and sleep. *Sleep Med Rev.* 2000 Aug;4(4):387-402.

Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S587-97; disc 609-10.

Emery VO. Alzheimer disease: are we intervening too late? *Pro. J Neural Transm.* 2011 Sep;118(9):1361-78

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3017-22. doi: 10.1073/pnas.1015950108. Epub 2011 Jan 31.

strategia NAOS. Invertir la tendencia de la obesidad. Estrategia para la Nutrición, Actividad física y prevención de la Obesidad. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Madrid, 2005

Etnier JL, Caselli RJ, Reiman EM, Alexander GE, Sibley BA, Tessier D, McLemore EC. Cognitive performance in older women relative to ApoE-epsilon4 genotype and aerobic fitness. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Jan;39(1):199-207.

Febbraio MA. Exercise and inflammation. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Jul;103(1):376-7.

Fernández JA, Rojo L, Kuljis RO, Maccioni RB. The damage signals hypothesis of Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis*. 2008 Jul;14(3):329-33.

Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, et al. CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2010 Feb 10;30(6):2088–2101.

Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1006-9.

Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljiš RO. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2011;2:28. Epub 2011 May 6.

Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004 Jun;3(6):343–53.

Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. The Lifetime Total Physical Activity Questionnaire: development and reliability. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 Feb;30(2):266–74.

Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Shibata S, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive and vigorous exercise training in previously sedentary individuals older than 65 years of age. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18):1797-805. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973784.

Gabelle A, Richard F, Gutierrez LA, Schraen S, Delva F, Rouaud O, et al. Plasma amyloid-beta levels and prognosis in incident dementia cases of the 3-City study. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(2):381-91.

Ghorbanian P, Devilbiss DM, Verma A, Bernstein A, Hess T, Simon AJ, Ashrafiun H. Identification of resting and active state EEG features of Alzheimer's disease using discrete wavelet transform. *Ann Biomed Eng.* 2013 Jun;41(6):1243-57. doi: 10.1007/s10439-013-0795-5. Epub 2013 Mar 28.

Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J. Appl. Physiol* (1985). 2007 Aug;103(2):693-9.

Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2009.

Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment.* London: Science Press; 2001.

González-Martínez A, Rosado B, Pesini P, Suárez ML, Santamarina G, García-Belenguer S, Villegas A, Monleón I, Sarasa M. Plasma  $\beta$ -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2011 Jul;46(7):590-6.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al.. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011 Mar 15;76(11):1006-14.

Gunstad J, Spitznagel MB, Glickman E, Alexander T, Juvancic-Heltzel J, Walter K, Murray L. beta-Amyloid is associated with reduced cognitive function in healthy older adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 Summer;20(3):327-30. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.327.

Gupta VB, Laws SM, Villemagne VL, Ames D, Bush AI, Ellis KA, et al; AIBL Research Group. Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk: the AIBL study of aging. *Neurology.* 2011 Mar 22;76(12):1091-8

Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):463-9. doi: 10.1038/nature07206.

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6. Erratum in *Science* 2002 Sep 27;297(5590):2209.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Exerc*. 2007 Aug;39(8):1423-34.

Head D, Bugg JM, Goate AM, Fagan AM, Mintun MA, Benzinger T, Holtzman DM, Morris JC. Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition. *Arch Neurol*. 2012 May;69(5):636-43.

Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1749-54.

Heo S, Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Ouyang C, Sutton BP, Kramer AF. Resting hippocampal blood flow, spatial memory and aging. *Brain Res*. 2010 Feb 22;1315:119-27. doi: 10.1016/j.brainres.2009.12.020.

Hoenicka J. [Genes in Alzheimer's disease]. [Article in Spanish] *Rev Neurol*. 2006 Mar 1-15;42(5):302-5.

Holtzer R, Stern Y, Rakitin BC. Age-related differences in executive control of working memory. *Mem Cognit*. 2004 Dec;32(8):1333-45.

Holzschneider K, Wolbers T, Röder B, Hötting K. Cardiovascular fitness modulates brain activation associated with spatial learning. *Neuroimage*. 2012 Feb 1;59(3):3003-14. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.021. Epub 2011 Oct 17.

Hoveida R, Alaei H, Oryan S, Parivar K, Reisi P. Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2011 Jan 1;216(1):270-4. doi: 10.1016/j.bbr.2010.08.003. Epub 2010 Aug 13.

Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of 'the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease'. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(2):121-35. doi: 10.2217/nmt.14.53.

Hyman BT. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: clinical-pathological studies. *Neurobiol Aging.* 1997 Jul-Aug;18(4 Suppl):S27-32.

Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Frosch MP, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology.* 2004 Mar 23;62(6):925-31.

Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):257-62.

Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.* 2009 May;132(Pt 5):1355-65. doi: 10.1093/brain/awp062. Epub 2009 Mar 31.

Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2015 May 19;313(19):1924-38. doi: 10.1001/jama.2015.4668.

Kaffashian S, Tzourio C, Soumaré A, Dufouil C, Mazoyer B, Schraen-Maschke S, Buée L, Debette S. Association of plasma  $\beta$ -amyloid with MRI markers of structural brain aging the 3-City Dijon study. *Neurobiol Aging.* 2015 Jul 2. pii: S0197-4580(15)00337-1. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.016.

Kayed R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW, Glabe CG. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science.* 2003 Apr 18;300(5618):486-9.

Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1985 Nov;42(11):1097-105.

Kim YP, Kim H, Shin MS, Chang HK, Jang MH, Shin MC, et al. Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Neurosci Lett*. 2004 Jan 23;355(1-2):152-4.

Koyama A, Okereke OI, Yang T, Blacker D, Selkoe DJ, Grodstein F. Plasma amyloid- $\beta$  as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Arch Neurol*. 2012 Jul;69(7):824-31.

Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol*(1985). 2006 Oct;101(4):1237–1242.

Kuljiš RO. Integrative Understanding of Emergent Brain Properties, Quantum Brain Hypotheses, and Connectome Alterations in Dementia are Key Challenges to Conquer Alzheimer's Disease. *Front Neurol*. 2010 Aug 26; 1:15. doi: 10.3389/fneur.2010.00015. eCollection 2010.

Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, et al. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;252(3):711-715.

Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Panin VL, Morimoto N, Ohta Y, et al. Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice. *Brain Res*. 2011 Jan 31;1371:161-70.

Lambert JC, Dallongeville J, Ellis KA, Schraen-Maschke S, Lui J et al. Association of plasma Ass peptides with blood pressure in the elderly. *PLOS ONE*. 2011. 6: e18536.10.1371/journal.pone.0018536 PubMed:21525986

Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997 Oct 17; 278(5337):419–24.

Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 17;144(2):73-81.

Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*. 2001 Mar;58(3):498-504.

Leahey TM, Myers TA, Gunstad J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, Juvancic-Heltzel J. Abeta40 is associated with cognitive function, body fat and physical fitness in healthy older adults. *Nutr Neurosci*. 2007 Oct-Dec;10(5-6):205-9.

Lesser GT, Beeri MS, Schmeidler J, Purohit DP, Haroutunian V. Cholesterol and LDL relate to neuritic plaques and to APOE4 presence but not to neurofibrillary tangles. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(3):303-312.

Levy R. On behalf of the Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*; 1994, p 63-68.

Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, Morris JC, Head D. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):311-8.

Lira FS, Yamashita AS, Uchida MC, Zanchi NE, Gualano B, Martins E Jr, Caperuto EC, Seelaender M. Low and moderate, rather than high intensity strength exercise induces benefit regarding plasma lipid profile. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:31.

Liu B, Moloney A, Meehan S, Morris K, Thomas SE, Serpell LC, Hider R, Marciniak SJ, Lomas DA, Crowther DC. Iron promotes the toxicity of amyloid beta peptide by impeding its ordered aggregation. *J Biol Chem*. 2011 Feb 11;286(6):4248-56. doi: 10.1074/jbc.M110.158980. Epub 2010 Dec 8.

Lui JK, Laws SM, Li QX, Villemagne VL, Ames D, Brown B, et al. Plasma amyloid-beta as a biomarker in Alzheimer's disease: The AIBL study of aging. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(4):1233-42.

Maccioni RB, Rojo LE, Fernández JA, Kuljis RO. The role of neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Feb;1153:240-6.

Manubens JM, Barandiarán M, Martínez-Lage P, Francés I, Martínez C, García de la Rocha ML, et al. Valores del protocolo neuropsicológico GERMCIIDE en una muestra de sujetos normales [Values of GERMCIIDE neuropsychological protocol in a sample of normal subjects] *Neurología*.2005;20:174–179.

Mattson MP. Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain Res* 886: 47–53, 2000.

Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug 1;2(8). pii: a006239.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939–44.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9.

Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Jul;58(7):1322–6. Epub 2010 Jun 30.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991 Apr;41(4):479–86.

Modrego PJ, Fayed N, Sarasa M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2011 Feb 23;1(1):e000007. doi: 10.1136/bmjopen-2010-000007.

Modrego PJ, Monleon I, Sarasa M. The clinical significance of plasmatic amyloid A{beta}-40 peptide levels in Alzheimer's disease patients treated with galantamine. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008 Jun-Jul;23(3):286-90.

Monllau A, Aguilar M, Peña-Casanova J, Böhm P, Blesa R, Sol JM, et al. Estudio de la Escala de Evaluación Rápida de Discapacidad-2 en la enfermedad de Alzheimer: Datos del proyecto NORMACODEM [Rapid Disability Rating Scale-2 in Alzheimer's disease: NORMACODEM project data] *Neurologia*. 2006;21:282–288.

Monte SM. Brain Insulin Resistance and Deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012 Jan;9(1):35-66.

Montesano R, Vassalli JD, Baird A, Guillemin R, Orci L. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Oct;83(19):7297-301.

Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, Miller BL, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain.* 2009 May;132(Pt 5):1310-23.

Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993 Nov;43(11):2412-4.

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003 Feb;60(2):194-200.

Murray AD. Imaging approaches for dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Nov;33(10):1836-44. doi: 10.3174/ajnr.A2782.

Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007 Aug 28;116(9):1094-105. Epub 2007 Aug 1.

Nichol K, Deeny SP, Seif J, Camaclang K, Cotman CW. Exercise improves cognition and hippocampal plasticity in APOE epsilon4 mice. *Alzheimers Dement.* 2009 Jul;5(4):287-94. doi: 10.1016/j.jalz.2009.02.006.

Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr.* 2009 Aug;21(4):622-30.

OMS. A guide for population-based approaches to increasing levels of physical activity: implementation of the WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007.

Paffenbarger RS Jr, Brand RJ, Sholtz RI, Jung DL. Energy expenditure, cigarette smoking, and blood pressure level as related to death from specific diseases. *Am J Epidemiol.* 1978 Jul;108(1):12-8.

Parkinson SR.. Performance deficits in short-term memory tasks. *Human Memory and Amnesia.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1982, p. 77-96.

Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995 Feb 1;273(5):402-7.

Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Sep;103(3):1093-8.

Peña-Casanova J, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, et al. Adaptación y normalización españolas de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (NORMACODEM) (y II) [Adaptation and normalization of the Alzheimer's disease Assessment Scale for Spain (NORMACODEM) (II)] *Neurología.* 1997;12:69–77.

Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Ubeda S, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey–Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2009;24:371–393.

Peña-Casanova J, Monllau A, Böhm P, Aguilar M, Sol JM, Hernández G, et al. Valor diagnóstico y fiabilidad test-retest de la escala de demencia de Blessed (BDRS) para la enfermedad de Alzheimer: datos del proyecto NORMACODEM [Diagnostic value and test–retest reliability of the Blessed Dementia Rating Scale for Alzheimer's disease: Data from the NORMACODEM project]*Neurologia.* 2005;20:349–355.

Pérez-Grijalba V, Pesini P, Monleón I, Boada M, Tárraga L, Ruiz-Laza A, Martínez-Lage P, San-José I, Sarasa M. Several direct and calculated biomarkers from the amyloid- $\beta$  pool in blood are associated with an increased likelihood of suffering from mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013 Jan 1;36(1):211-9. doi: 10.3233/JAD-121744.

Pérez-Grijalba V, Pesini P, Allué JA, Sarasa L, Montañés M, Lacosta AM, Casabona D, San-José I, Boada M, Tárraga L, Ruiz A, Sarasa M. A $\beta$ 1-17 is a major amyloid- $\beta$  fragment isoform in cerebrospinal fluid and blood with possible diagnostic value in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(1):47-56. doi: 10.3233/JAD-140156.

Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature.* 2009 Oct 15;461(7266):916–22.

Pesini P, Pérez-Grijalba V, Monleón I, Boada M, Tárraga L, Martínez-Lage P, San-José I, Sarasa M. Reliable Measurements of the  $\beta$ -Amyloid Pool in Blood Could Help in the Early Diagnosis of AD. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:604141. doi: 10.1155/2012/604141.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. 2005. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol* 62:112–116.

Pike AF, Kramer NI, Blaaboer BJ, Seinen W, Brands R. An alkaline phosphatase transport mechanism in the pathogenesis of Alzheimer's disease and neurodegeneration. *Chem Biol Interact.* 2015 Jan 25;226:30-9. doi: 10.1016/j.cbi.2014.12.006.EPUB 2014 Dec 11.

Pluncevic-Gligoroska J, Manchevska S, Bozhinovska L. Psychomotor speed in young adults with different level of physical activity. *Med Arh.* 2010;64(3):139-43.

Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 1;161(7):639-51.

Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Metaanalysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiat.* 2010 Mar 15;67(6):505-12.

Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):777-83.

Raffaitin C, Féart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. *Neurology.* 2011 Feb 8;76(6):518-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820b7656.

Rajagopalan P, Refsum H, Hua X, Toga AW, Jack CR Jr. et al. Mapping creatinine- and cystatin C-related white matter brain deficits in the elderly. *Neurobiol Aging*. 2013. 34: 1221-1230. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.022

Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Apr;22(4):294-304.

Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):730-48.

Reed B, Villeneuve S, Mack W, Decarli C, Chui HC, Jagust W. Associations Between Serum Cholesterol Levels and Cerebral Amyloidosis. *JAMA Neurol*. 2013 Dec 30. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5390. [Epub ahead of print]

Resolución WHA57.17. Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud. En: 57ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 17 a 22 de mayo de 2004. Resoluciones y decisiones, anexos. Ginebra, OMS, 2004.

Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimer Dement*. 2007 Apr;3(2 Suppl): S38-44.

Roher AE, Esh C, Rahman A, Kokjohn TA, Beach TG. Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer disease. *Stroke*. 2004 Nov;35(11 Suppl 1):2623-7.

Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*. 2010 Aug;31(8):1275-83.

Royueda A y Macías J.A. Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia sueño* 1997;9:2

Rózga M, Bal W. The Cu(II)/A $\beta$ /human serum albumin model of control mechanism for copper-related amyloid neurotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2010 Feb 15;23(2):298-308. doi: 10.1021/tx900358j.

Ruiz A, Pesini P, Espinosa A, Pérez-Grijalba V, Valero S, Sotolongo-Grau O, Alegret M, Monleón I, Lafuente A, Buendía M, Ibarria M, Ruiz S, Hernández I, San José I, Tárraga L, Boada M, Sarasa M. Blood amyloid beta levels in healthy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease individuals: replication of diastolic blood pressure correlations and analysis of critical covariates. *PLoS One*. 2013 Nov 27;8(11):e81334. doi: 10.1371/journal.pone.0081334. eCollection 2013.

Sagare AP, Deane R, Zetterberg H, Wallin A, Blennow K, Zlokovic BV. Impaired lipoprotein receptor-mediated peripheral binding of plasma amyloid-beta is an early biomarker for mild cognitive impairment preceding Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(1):24(1):25-34.

Sarasa M, Sorribas V, Terradoa J, Climent S, Palacios JM, Mengod G. Alzheimer beta-amyloid precursor proteins display specific patterns of expression during embryogenesis. *Mech Dev*. 2000 Jun;94(1-2):233-6.

Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009 May 28;360(22):2302-9. doi: 10.1056/NEJMoa0806142.

Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):627-37. doi: 10.1001/jama.2009.1144.

Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1709-17.

Schacter DL, Kaszniak AW, Kihlstrom JF. Models of memory and the understanding of memory disorders. *Memory Disorders. Research and Clinical Practice*. T. Yanagihara y R.C. Petersen New York: Dekker; 1991, p. 111-134

Schwabe L, Szinnai G, Keller U, Schachinger H. Dehydration does not influence cardiovascular reactivity to behavioural stress in young healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007 Sep;27(5):291-7.

Sierra S, Ramos MC, Molina P, Esteo C, Vázquez JA, Burgos JS. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. *J Alzheimers Dis*. 2011;23(2):307-18. doi: 10.3233/JAD-2010-101179.

Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L. Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychol Aging*. 2004; 19:592–600. [PubMed: 15584785]

Sotolongo-Grau O, Pesini P, Valero S, Lafuente A, Buendía M, Pérez-Grijalba V, José IS, Ibarria M, Tejero MA, Giménez J, Hernández I, Tárraga L, Ruiz A, Boada M, Sarasa M. Association between cell-bound blood amyloid- $\beta$ (1-40) levels and hippocampus volume. *Alzheimers Res Ther*. 2014 Oct 20;6(5-8):56.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92.

Sundelof J, Giedraitis V, Irizarry MC, Sundstrom J, Ingelsson E, Ronnema E, et al. Plasma beta amyloid and the risk of Alzheimer disease and dementia in elderly men: A prospective, population-based cohort study. *Arch Neurol*. 2008 Feb;65(2):256-63.

Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*. 2003;117(4):1037-46.

Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009 Mar;66(3):382-9. doi: 10.1001/archneurol.2008.596.

Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Jan 28;10:12.

Toledo JB, Toledo E, Weiner MW, Jack CR Jr., Jagust W et al. Cardiovascular risk factors, cortisol, and amyloid-beta deposition in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer'S and Dementia : the Journal of the Alzheimer'S Association*. 2012. 8: 483-489.10.1016/j.jalz.2011.08.008

Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 Jan;21(1):53-76.

Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2006 Apr;36(4):441-54.

Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. [Early diagnosis of Alzheimer's disease: the prodromal and preclinical phase]. [Article in Spanish] *Rev Neurol*. 2010 Oct 16;51(8):471-80.

Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):1142-7.

Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 1999 Mar;2(3):266-70.

Vergheze J, LiptonRB, KatzMJ, HallCB, DerbyCA, KuslanskyG, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2508–16.

Vidoni ED, Honea RA, Billinger SA, Swerdlow RH, Burns JM. Cardiorespiratory fitness is associated with atrophy in Alzheimer's and aging over 2 years. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1624-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.016.

Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, Burns JM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology*. 2011 Nov 22;77(21):1913-20. doi: 10.1212/WNL.0b013e318238eec1.

Vignini A, Sartini D, Morganti S, Nanetti L, Luzzi S, Provinciali L, Mazzanti L, Emanuelli M. Platelet amyloid precursor protein isoform expression in Alzheimer 's disease: evidence for peripheral marker. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Apr-Jun;24(2):529-34.

Villeneuve S, Reed BR, Madison CM, Wirth M, Marchant NL, Kriger S, Mack WJ, Sanossian N, DeCarli C, Chui HC, Weiner MW, Jagust WJ. Vascular risk and A $\beta$  interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions. *Neurology*. 2014 Jul 1;83(1):40-7.

Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):491-7.

Wang HX, Jin Y, Hendrie HC, Liang C, Yang L, Cheng Y, et al. Late life leisure activities and risk of cognitive decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Feb;68(2):205-13. doi: 10.1093/gerona/gls153.

Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SS. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010 May 11;7:39. doi: 10.1186/1479-5868-7-39.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.

Watt AD, Perez KA, Rembach AR, Masters CL, Villemagne VL, Barnham KJ. Variability in blood-based amyloidbeta assays: The need for consensus on pre-analytical processing. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(2):323-26.

Weintraub, S. Neuropsychological Assessment of Mental State. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press. M.M. Mesulam; 2000 p.121-173

Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005 Jan 25;64(2):277-281.

Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, Okonkwo OC, La Rue A, Hermann BP, Kosciak RL, Jonaitis EM, Sager MA, Asthana S. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015 Jul 27. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0613. [Epub ahead of print]

Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, Boyle PA, Hebert LE, Mendes de Leon CF, Evans DA. Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 Sep 14;75(11):990-6.

Wolfson D, Reitan RM. Cross-validation of the General Neuropsychological Deficit Scale (GNDS). *Arch Clin Neuropsychol*. 1995 Mar;10(2):125-31.

World Alzheimer Report 2009. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>

World Alzheimer Report 2010, The Global Economic Impact of Dementia. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>

World Alzheimer Report 2012, Overcoming the Stigma of Dementia. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2012>

World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: A Public Health Priority. Geneva: World Health Organization; 2012. pp. 92–93. [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/)

Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther.* 2012 Sep 21;4(5):40. [Epub ahead of print]

Wright Beatty HE, Keillor JM, Hardcastle SG, Boulay P, Kenny GP. Preservation of cognitive performance with age during exertional heat stress under low and high air velocity. *Biomed Res Int.* 2015;2015:619103. doi: 10.1155/2015/619103. Epub 2015 Mar 22.

Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology* 2011; 76: 1568–1574

Yanagawa M, Umegaki H, Uno T, Oyun K, Kawano N, Maeno H, et al. Association between improvements in insulin resistance and changes in cognitive function in elderly diabetic patients with normal cognitive function. *Geriatr Gerontol Int.* 2011 Jul; 11(3):341-7.

Yokoyama H, Okazaki K, Imai D, Yamashina Y, Takeda R, Naghavi N, Ota A, Hirasawa Y, Miyagawa T. The effect of cognitive-motor dual-task training on cognitive function and plasma amyloid  $\beta$  peptide 42/40 ratio in healthy elderly persons: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2015 May 28;15:60. doi: 10.1186/s12877-015-0058-4.

Zhang D, Shen D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting future clinical changes of MCI patients using longitudinal and multimodal biomarkers. *PLoS One.* 2012;7(3):e33182. doi: 10.1371/journal.pone.0033182. Epub 2012 Mar 22.

Zhou L, Chan KH, Chu LW, Kwan JS, Song YQ, Chen LH, Ho PW, Cheng OY, Ho JW, Lam KS. Plasma amyloid- $\beta$  oligomers level is a biomarker for Alzheimer's disease diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jul 13;423(4):697-702. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.017. Epub 2012 Jun 12.

## **8.- ANEXOS**

---



## **8.1.- ANEXO I**

---

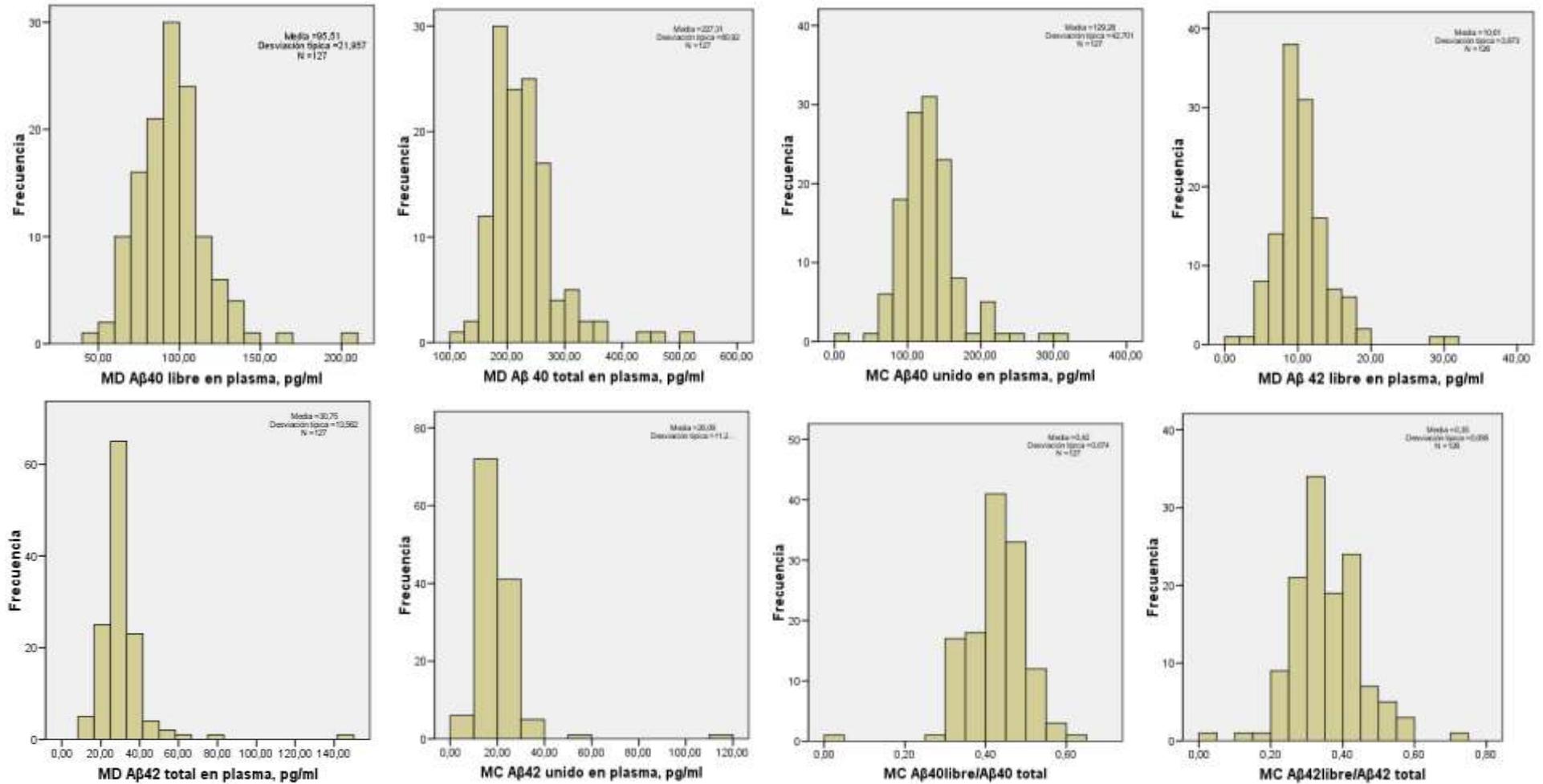


**ANEXO I: Frecuencias de los biomarcadores Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma (muestras directas, muestras calculadas y relación entre péptidos) en el total de la muestra**

	Aβ 40 libre en plasma, MD pg/ml	Aβ 40 total en plasma, MD pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, MC pg/ml	Aβ 42 libre en plasma, MD pg/ml	Aβ 42 total en plasma, MD pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, MC pg/ml	Aβ 17 libre en plasma, MD fg/ml	Aβ 17 total en plasma, MD fg/ml	Aβ 17 unido en plasma, MC fg/ml	Aβ 40libre/ Aβ 40 total MC	Aβ 42libre/ Aβ 42 total MC	Aβ 17 libre/ Aβ 17total MC	Aβ 42libre/ Aβ 40 libre RP	Aβ 42total/ Aβ 40 total RP	Aβ 17 libre/ Aβ 40 libre RP	Aβ 17 total/ Aβ 40 total RP	Aβ 17 libre/ Aβ 42 libre RP	Aβ 17 total/ Aβ 42 total RP
N	127	127	127	126	127	126	126	127	124	127	126	124	126	127	126	127	126	127
Váli	4	4	4	5	4	5	5	4	7	4	5	7	5	4	5	4	5	4
Per																		
d																		
Media	95,5057	227,3095	129,2833	10,6098	30,7491	20,0862	2296,6510	4626,7751	2369,2652	,4240	,3539	,4960	,1102	,1369	,0237	,0200	,2178	,1475
Mediana	93,0800	217,1600	125,0800	10,0200	28,3400	18,3050	2254,2700	4173,3300	2022,2650	,4200	,3500	,5000	,1100	,1300	,0200	,0200	,2100	,1500
Desv. típ.	21,95660	60,92015	42,70149	3,97305	13,56187	11,22288	1116,45348	3234,93905	2436,11597	,07413	,09527	,19538	,03422	,03999	,01056	,01113	,07475	,04756
Mínimo	49,61	113,90	,00	,00	13,01	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,08	,00	,00	,00	,00
Máximo	201,00	521,18	306,75	30,12	149,13	119,01	10183,41	34012,21	23828,80	,63	,72	,95	,25	,40	,08	,09	,68	,28
Per 5	62,7240	158,7760	76,1720	5,5245	17,0320	9,5460	986,5755	2038,2280	31,9000	,3300	,2035	,0550	,0600	,0800	,0100	,0100	,1335	,0800
10	68,6980	166,4080	85,3040	6,9780	21,2380	12,3890	1279,6290	2390,9320	475,1850	,3400	,2470	,2800	,0770	,1000	,0100	,0100	,1500	,0900
25	82,2300	185,3100	103,7500	8,4225	25,7500	15,4800	1680,1600	3099,5800	1191,8150	,3800	,3000	,3825	,0900	,1100	,0200	,0100	,1700	,1100
50	93,0800	217,1600	125,0800	10,0200	28,3400	18,3050	2254,2700	4173,3300	2022,2650	,4200	,3500	,5000	,1100	,1300	,0200	,0200	,2100	,1500
75	107,3200	251,8700	148,2800	12,2925	33,8400	22,4200	2754,7800	5236,3200	2999,8350	,4700	,4200	,5875	,1300	,1600	,0300	,0200	,2500	,1800
90	122,7080	302,9840	168,5780	14,8630	39,4300	28,5140	3089,8090	6995,3000	4329,0550	,5200	,4700	,7550	,1500	,1720	,0300	,0300	,2900	,2100
95	134,2180	333,5040	216,6160	17,0270	44,2300	31,3655	3617,8775	8918,7660	5786,6125	,5360	,5130	,8400	,1600	,1960	,0400	,0400	,3365	,2360

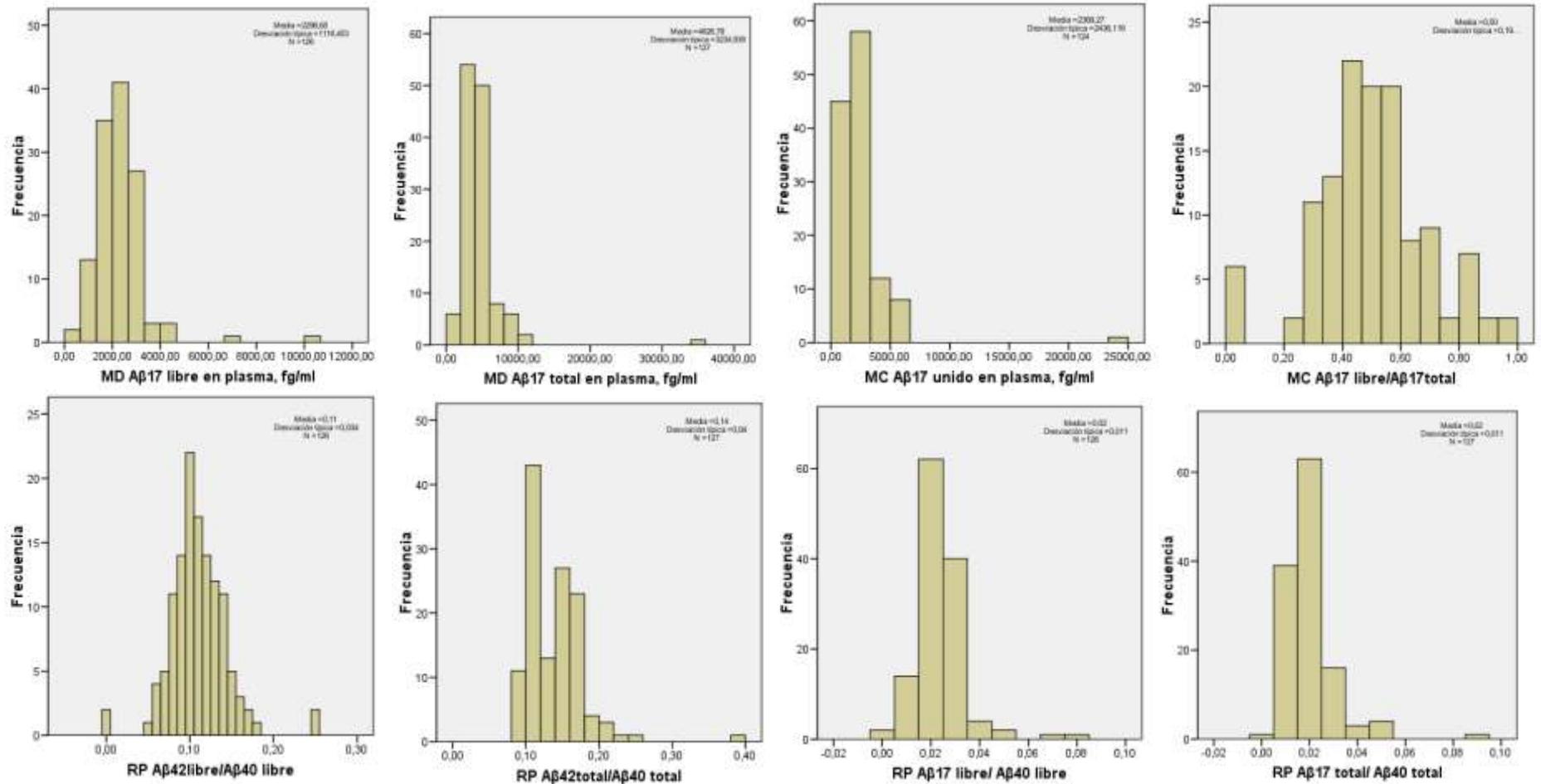


**ANEXO II: Representación gráfica de los biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma (muestras directas, muestras calculadas y relación entre péptidos) en el total de la muestra**





**ANEXO I (Continuación): Representación gráfica de los biomarcadores A $\beta$  40, A $\beta$ 42 y A $\beta$ 17 en plasma (muestras directas, muestras calculadas y relación entre péptidos) en el total de la muestra**





**ANEXO I (Continuación): Frecuencias de los biomarcadores Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma (muestras directas, muestras calculadas y relación entre péptidos) en ≤ 64 años**

	Aβ 40 libre en plasma, MD pg/ml	Aβ 40 total en plasma, MD pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, MC pg/ml	Aβ 42 libre en plasma, MD pg/ml	Aβ 42 total en plasma, MD pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, MC pg/ml	Aβ 17 libre en plasma, MD fg/ml	Aβ 17 total en plasma, MD fg/ml	Aβ 17 unido en plasma, MC fg/ml	Aβ 40libre / Aβ 40 total MC	Aβ 42libre/ Aβ 42 total MC	Aβ 17 libre/ Aβ 17total MC	Aβ 42libre/ Aβ 40 libre RP	Aβ 42total/ Aβ 40 total RP	Aβ 17 libre/ Aβ 40 libre RP	Aβ 17 total/ Aβ 40 total RP	Aβ 17 libre/ Aβ 42 libre RP	Aβ 17 total/ Aβ 42 total RP
N	57	57	57	56	57	56	56	57	54	57	56	54	56	57	56	57	56	57
Válidos Perdidos	3	3	3	4	3	4	4	3	6	3	4	6	4	3	4	3	4	3
Media	92,5968	210,0256	117,4298	10,4741	28,8856	18,5455	2333,4505	4297,8086	2070,2172	,4446	,3723	,5313	,1146	,1402	,0255	,0205	,2293	,1502
Mediana	92,1500	202,3800	114,0900	10,3200	28,1000	18,0450	2324,6600	3995,0600	1945,6150	,4500	,3700	,5350	,1100	,1400	,0250	,0200	,2200	,1500
Desv. típ.	17,62033	39,75961	29,66898	2,85890	8,35995	7,39276	683,74072	1732,92158	1486,38770	,06467	,10116	,20372	,03098	,03441	,00989	,00915	,07644	,04639
Mínimo	49,61	145,22	66,83	3,43	14,52	4,00	563,25	1955,48	,00	,32	,15	,00	,05	,08	,01	,01	,11	,08
Máximo	139,67	329,70	210,91	17,21	75,23	59,01	4521,03	10314,18	6533,11	,63	,72	,95	,25	,24	,07	,05	,68	,27
Percentiles																		
5	64,7550	159,9500	75,3210	4,9545	18,1400	8,7985	1271,1780	2361,6870	95,7000	,3300	,1970	,1650	,0685	,0800	,0100	,0100	,1500	,0800
10	70,0080	165,7560	83,1560	7,3780	20,3460	11,9220	1437,7840	2647,4100	373,9400	,3560	,2410	,2700	,0800	,0980	,0170	,0100	,1600	,0980
25	80,9950	180,3150	94,0100	8,6625	23,1700	15,0475	1883,5150	3067,3750	1053,7450	,4000	,3125	,4300	,1000	,1100	,0200	,0100	,1900	,1100
50	92,1500	202,3800	114,0900	10,3200	28,1000	18,0450	2324,6600	3995,0600	1945,6150	,4500	,3700	,5350	,1100	,1400	,0250	,0200	,2200	,1500
75	101,6750	231,8750	138,7150	12,1150	32,2650	20,9925	2787,0225	5032,1800	2479,6625	,4800	,4300	,6200	,1300	,1600	,0300	,0200	,2500	,1800
90	115,3080	256,6620	150,2880	14,8560	36,0240	24,4130	3087,2890	5878,7200	3657,4750	,5220	,5000	,8350	,1500	,1900	,0300	,0300	,2830	,2120
95	127,1870	318,3500	181,0480	16,2455	39,2170	29,3920	3420,0195	8684,0390	5956,9075	,5450	,5530	,9125	,1615	,2100	,0415	,0410	,3330	,2510

a Cohorte de Edad ≤ 64 años



**ANEXO I (Continuación): Frecuencias de los biomarcadores Aβ 40, Aβ42 y Aβ17 en plasma (muestras directas, muestras calculadas y relación entre péptidos) en ≥65 años**

		Aβ 40 libre en plasma, MD pg/ml	Aβ 40 total en plasma, MD pg/ml	Aβ 40 unido en plasma, MC pg/ml	Aβ 42 libre en plasma, MD pg/ml	Aβ 42 total en plasma, MD pg/ml	Aβ 42 unido en plasma, MC pg/ml	Aβ 17 libre en plasma, MD fg/ml	Aβ 17 total en plasma, MD fg/ml	Aβ 17 unido en plasma, MC fg/ml	Aβ 40libre/ Aβ 40 total MC	Aβ 42libre/ Aβ 42 total MC	Aβ 17 libre/ Aβ 17total MC	Aβ 42libre/ Aβ 40 libre RP	Aβ 42total/ Aβ 40 total RP	Aβ 17 libre/ Aβ 40 libre RP	Aβ 17 total/ Aβ 40 total RP	Aβ 17 libre/ Aβ 42 libre RP	Aβ 17 total/ Aβ 42 total RP
N	Válidos	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	Perdidos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Media		97,8744	241,3836	138,9354	10,7183	32,2666	21,3187	2267,2113	4894,6479	2599,9594	,4073	,3391	,4687	,1066	,1343	,0223	,0196	,2086	,1453
Mediana		94,4950	234,8300	131,3650	9,9250	28,6000	19,2250	2020,2000	4383,6300	2170,9050	,4100	,3300	,4650	,1000	,1300	,0200	,0200	,1900	,1450
Desv. típ.		24,81289	71,03782	49,03805	4,69621	16,55100	13,45899	1372,39592	4063,28259	2959,41938	,07751	,08826	,18558	,03643	,04409	,01092	,01256	,07260	,04871
Mínimo		53,74	113,90	,00	,00	13,01	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,08	,00	,00	,00	,00
Máximo		201,00	521,18	306,75	30,12	149,13	119,01	10183,41	34012,21	23828,80	,55	,54	,93	,25	,40	,08	,09	,49	,28
Percentiles	5	61,1815	156,5695	75,6950	5,5385	16,3800	9,3755	856,5740	1404,8535	,0000	,3155	,2055	,0000	,0600	,0800	,0100	,0100	,1210	,0755
	10	66,6250	167,6600	89,6560	5,9270	22,6580	12,9400	1139,0810	2193,0870	509,5100	,3310	,2410	,2810	,0700	,1000	,0100	,0100	,1400	,0900
	25	81,8900	196,2575	107,7475	8,2325	25,9375	16,1400	1576,5325	3069,0625	1342,5425	,3700	,2875	,3700	,0900	,1100	,0200	,0100	,1600	,1100
	50	94,4950	234,8300	131,3650	9,9250	28,6000	19,2250	2020,2000	4383,6300	2170,9050	,4100	,3300	,4650	,1000	,1300	,0200	,0200	,1900	,1450
	75	109,2350	259,5100	158,1775	12,5000	35,9375	24,6025	2654,7600	5516,8225	3244,3650	,4500	,4025	,5625	,1300	,1500	,0300	,0200	,2425	,1800
	90	124,2580	321,2210	212,9590	16,4500	42,0080	29,4160	3102,0070	7355,8960	4452,9880	,5080	,4690	,7090	,1490	,1700	,0300	,0300	,2900	,2080
	95	141,7890	405,4260	236,1065	19,1180	51,5785	31,9235	4522,8840	9145,9100	5581,9975	,5245	,4890	,8300	,1645	,1845	,0400	,0445	,3400	,2345

b. Cohorte de Edad ≥65 años



## **8.2.- ANEXO II: CUESTIONARIOS**

---



## **8.2.1- ANEXO II: CUESTIONARIO INICIAL**



## CUESTIONARIO INICIAL

*“Influencia de la AF en la degeneración cognitiva.  
Enfermedad de Alzheimer”*

NOMBRE: \_\_\_\_\_

APELLIDOS: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

POBLACIÓN DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

TLFNO. DE CONTACTO: \_\_\_\_\_

CORREO ELECTRÓNICO: \_\_\_\_\_

PROFESIÓN: \_\_\_\_\_

MARQUE EL TIPO DE INSTITUCIÓN PARA LA QUE TRABAJA O HA  
TRABAJADO RECIENTEMENTE (seleccione sólo una opción):

PÚBLICA

SIN FINES DE LUCRO

PRIVADA (EMPRESA)

¿TRABAJA EN LA ACTUALIDAD? SÍ  NO

EN EL CASO DE NO TRABAJAR, MARQUE EL MOTIVO

JUBILACIÓN

JUBILACIÓN ANTICIPADA

DESEMPLEO

BAJA MÉDICA

VOLUNTAD PROPIA

¿QUÉ NIVEL DE ESTUDIOS POSEE?

Ninguno

Estudios primarios (1-6 años)

Estudios secundarios (1-11 años)

Estudios universitarios (>12 años)

## CONOCIMIENTO ACERCA DE LA PRÁCTICA DEPORTIVA

- ¿HA PRACTICADO DURANTE SU VIDA ALGÚN TIPO DE ACTIVIDAD FÍSICA O DEPORTE?  
SI  NO
- SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA:
  - ¿QUÉ TIPO DE DEPORTE O ACTIVIDAD FÍSICA SOLÍA PRACTICAR?

<b>DEPORTE 1:</b> _____
<b>¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO Y CON QUÉ FRECUENCIA LO PRACTICABA?</b> AÑOS: _____ DÍAS POR SEMANA: _____ TIEMPO DIARIO DE ENTRENO APROX. _____
<b>¿A QUÉ NIVEL LO PRACTICABA?</b>  OCIO-SALUD <input type="checkbox"/> COMPETICION AFICIONADO <input type="checkbox"/> COMPETICION PROFESIONAL <input type="checkbox"/>
<b>¿REALIZABA COMPETICIÓN FEDERADA?</b> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>AÑOS DE COMPETICIÓN:</b>  PROFESIONAL: _____ NO PROFESIONAL: _____
<b>EN CASO DE HABER ABANDONADO LA PRÁCTICA DE ESTE DEPORTE, ¿HACE CUÁNTOS AÑOS LO ABANDONÓ?</b> _____

<b>DEPORTE 2:</b> _____
<b>¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO Y CON QUÉ FRECUENCIA LO PRACTICABA?</b> <b>AÑOS:</b> _____ <b>DÍAS POR SEMANA:</b> _____ <b>TIEMPO DIARIO DE ENTRENO APROX.</b> _____
<b>¿A QUÉ NIVEL LO PRACTICABA?</b> OCIO-SALUD <input type="checkbox"/> COMPETICION AFICIONADO <input type="checkbox"/> COMPETICION PROFESIONAL <input type="checkbox"/>
<b>¿REALIZABA COMPETICIÓN FEDERADA?</b> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>AÑOS DE COMPETICIÓN:</b>  <b>PROFESIONAL:</b> _____ <b>NO PROFESIONAL:</b> _____
<b>EN CASO DE HABER ABANDONADO LA PRÁCTICA DE ESTE DEPORTE, ¿HACE CUÁNTOS AÑOS LO ABANDONÓ?</b> _____

<b>DEPORTE 3:</b> _____
<b>¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO Y CON QUÉ FRECUENCIA LO PRACTICABA?</b> <b>AÑOS:</b> _____ <b>DÍAS POR SEMANA:</b> _____ <b>TIEMPO DIARIO DE ENTRENO APROX.</b> _____
<b>¿A QUÉ NIVEL LO PRACTICABA?</b> OCIO-SALUD <input type="checkbox"/> COMPETICION AFICIONADO <input type="checkbox"/> COMPETICION PROFESIONAL <input type="checkbox"/>
<b>¿REALIZABA COMPETICIÓN FEDERADA?</b> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>AÑOS DE COMPETICIÓN:</b> <b>PROFESIONAL:</b> _____ <b>NO PROFESIONAL:</b> _____
<b>EN CASO DE HABER ABANDONADO LA PRÁCTICA DE ESTE DEPORTE, ¿HACE CUÁNTOS AÑOS LO ABANDONÓ?</b> _____

	SI	NO
1. ¿Se ha hecho un reconocimiento médico recientemente?		
2. ¿Ha padecido alguna enfermedad grave durante los últimos cinco años?		
3. ¿Ha sufrido alguna lesión grave durante el mismo periodo?		
4. ¿Se encuentra actualmente bajo tratamiento médico?		
5. ¿Su salud actual es buena?		
6. ¿El médico le ha dicho que padece algún problema cardiaco?		
7. ¿Tiene frecuentes dolores de corazón en el tórax que aparecen con el esfuerzo y remiten con el reposo?		
8. ¿Presenta mareo o pérdida de conciencia durante el esfuerzo o después de ellos?		
9. ¿Tiene problemas en su tensión arterial?		
10. ¿Sus valores de colesterol son normales?		
11. ¿Se le ha diagnosticado alguna vez diabetes?		
12. ¿Sufre ataques de asma o los sufrió anteriormente?		
13. ¿Tiene dolores musculares? En caso afirmativo, especifique la zona:		
14. ¿Tiene dolores articulares? En caso afirmativo, especifique la articulación:		
15. ¿Tiene frecuentes nauseas, vómitos o dolores de cabeza?		
16. ¿Se fatiga en exceso o con facilidad?		
17. ¿Le cuesta respirar con normalidad?		
18. ¿Tiene dificultades a la hora de coordinar movimientos?		

## **8.2.2.- ANEXO II: CUESTIONARIO MINESOTA**





ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DÍAS DE PRACTICA	MINUTOS/DÍA DE PRACTICA	DÍAS DE PRACTICA	MINUTOS/DÍA DE PRACTICA
<b>ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS</b>				
1. Pasear				
2. Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o en periodos de descanso del mismo				
3. Andar (llevando carrito de la compra)				
4. Andar (llevando bolsas de la compra)				
5. Subir escaleras				
6. Andar campo a través				
7. Excursiones con mochila				
8. Escalar montañas				
9. Ir en bicicleta al trabajo				
10. Bailar				
11. Aerobic o bailar				
12. Jugar con los niños (corriendo, saltando...)				
<b> EJERCICIOS DE MANTENIMIENTO GENERAL</b>				
13. Hacer ejercicio en casa				
14. Hacer ejercicio en un gimnasio				
15. Caminar deprisa				
16. Trotar ("Jogging")				
17. Correr 8-11 km/h				
18. Correr 12-16 km/h				
19. Levantar pesas				
<b> ACTIVIDADES ACUÁTICAS</b>				
20. Equit acuática				
21. Surf				
22. Navegar a vela				
23. Ir en canoa o remar (por diversión)				
24. Ir en canoa o remar (en competición)				
25. Hacer un viaje en canoa				

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DÍAS DE PRACTICA	MINUTOS/DÍA DE PRACTICA	DÍAS DE PRACTICA	MINUTOS/DÍA DE PRACTICA
26. Nadar (más de 150 metros en piscina)				
27. Nadar en el mar				
28. Bucear				
<b> DEPORTES DE INVIERNO</b>				
29. Esquiar				
30. Esquí de fondo				
31. Patinar (ruedas o hielo)				
<b> OTRAS ACTIVIDADES</b>				
32. Montar a caballo				
33. Jugar a las bolas				
34. Balonvolea				
35. Fútbol de mesa				
36. Fútbol individual				
37. Fútbol dobles				
38. Badminton				
39. Baloncesto (sin jugar partido)				
40. Baloncesto (jugando un partido)				
41. Baloncesto (actuando de árbitro)				
42. Squash				
43. Fútbol				
44. Golf (llevando el carrito)				
45. Golf (andando y llevando los palos)				
46. Balonmano				
47. Petanca				
48. Arnes marciales				
49. Motociclismo				
50. Ciclismo de carretera o montaña				

### **8.2.3- ANEXO II: CUESTIONARIO MMSE**

---



## MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

*Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)*

Nombre: \_\_\_\_\_ Varón [ ] Mujer [ ]  
 Fecha: \_\_\_\_\_ F. nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Estudios/Profesión: \_\_\_\_\_ N. H<sup>o</sup>: \_\_\_\_\_  
 Observaciones: \_\_\_\_\_

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)</b>	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)</b>	
Nombre tres palabras: Peseta-Caballo-Manzana (o Balón-Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1    Caballo 0-1    Manzana 0-1 (Balón 0-1    Bandera 0-1    Árbol 0-1)	<b>Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)</b>	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1    27 0-1    24 0-1    21 0-1    18 0-1 (0 0-1    D 0-1    N 0-1    U 0-1    M 0-1)	<b>ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)</b>	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1    Caballo 0-1    Manzana 0-1 (Balón 0-1    Bandera 0-1    Árbol 0-1)	<b>RECUERDO diferido (Máx.3)</b>	
<b>DENOMINACIÓN.</b> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 <b>REPETICIÓN.</b> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 <b>ORDENES.</b> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 <b>LECTURA.</b> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 <b>ESCRITURA.</b> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 <b>COPLA.</b> Dibuje 2 pentágonos interseccionados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	<b>LENGUAJE (Máx.9)</b>	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica    12-24: deterioro 9-12: demencia	<b>Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)</b>	

a.o.g.(1999)



## **8.2.4- ANEXO II: CUESTIONARIO T@M**

---



# T@M (Test de Alteración de Memoria)

Rami L, Molinuevo JL, Bosch B, Sanchez-Valle R, Villar A (*Int J Geriatr Psychiatry*, 2007;22:294-7)  
Unidad Memoria-Alzheimer. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona

## MEMORIA INMEDIATA "Intente memorizar estas palabras. Es importante que este atento/a"

Repita: **cereza (R) hacha (R) elefante (R) piano (R) verde (R)**

- |   |       |                   |
|---|-------|-------------------|
| 1. Le he dicho una fruta, ¿cuál era?          | 0 - 1 | (Si 0, repetiría) |
| 2. Le he dicho una herramienta, ¿cuál era?    | 0 - 1 | "                 |
| 3. Le he dicho un animal, ¿cuál?              | 0 - 1 | "                 |
| 4. Le he dicho un instrumento musical, ¿cuál? | 0 - 1 | "                 |
| 5. Le he dicho un color, ¿cuál?               | 0 - 1 |                   |

"Después le pediré que recuerde estas palabras"

"Este atento/a a estas frases e intente memorizarlas" (máximo 2 intentos de repetición):

Repita: **TREINTA GATOS GRISES SE COMIERON TODOS LOS QUESOS (R)**

6. ¿Cuántos gatos había? 0 - 1; 7. ¿De qué color eran? 0 - 1; 8. ¿Qué se comieron? 0 - 1  
(Si 0 decirle la respuesta correcta)

Repita: **UN NIÑO LLAMADO LUIS JUGABA CON SU BICICLETA (R)** (máximo 2 intentos):

9. ¿Cómo se llamaba el niño? 0 - 1; 10. ¿Con qué jugaba? 0 - 1  
(Si 0 decirle la respuesta correcta)

## MEMORIA DE ORIENTACIÓN TEMPORAL

11. Día semana 0 - 1; 12. Mes 0 - 1; 13. Día de mes 0 - 1; 14. Año 0 - 1; 15. Estación 0 - 1

## MEMORIA REMOTA SEMÁNTICA (2 intentos; si error: repetir de nuevo la pregunta)

- |  |       |
|--|-------|
| 16. ¿Cuál es su fecha de nacimiento?   | 0 - 1 |
| 17. ¿Cómo se llama el profesional que arregla coches?                          | 0 - 1 |
| 18. ¿Cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno?                      | 0 - 1 |
| 19. ¿Cuál es el último día del año?  | 0 - 1 |
| 20. ¿Cuántos días tiene un año que no sea bisiesto?                            | 0 - 1 |
| 21. ¿Cuántos gramos hay en un cuarto de kilo?                                  | 0 - 1 |
| 22. ¿Cuál es el octavo mes del año?  | 0 - 1 |
| 23. ¿Qué día se celebra la Navidad?  | 0 - 1 |
| 24. Si el reloj marca las 11 en punto, ¿en qué número se sitúa la aguja larga? | 0 - 1 |
| 25. ¿Qué estación del año empieza en septiembre después del verano?            | 0 - 1 |
| 26. ¿Qué animal bíblico engañó a Eva con una manzana?                          | 0 - 1 |
| 27. ¿De qué fruta se obtiene el mosto?   | 0 - 1 |
| 28. ¿A partir de qué fruto se obtiene el chocolate?                            | 0 - 1 |
| 29. ¿Cuánto es el triple de 1?   | 0 - 1 |
| 30. ¿Cuántas horas hay en dos días?  | 0 - 1 |

## MEMORIA DE EVOCACIÓN LIBRE

31. De las palabras que dije al principio, ¿cuales podría recordar? 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5

(esperar la respuesta mínimo 20 segundos)

32. ¿Se acuerda de la frase de los gatos? 0 - 1 - 2 - 3 (un punto por idea: 30 -grises -quesos)  
33. ¿Se acuerda de la frase del niño? 0 - 1 - 2 (un punto por idea: Luis -bicicleta)

## MEMORIA DE EVOCACIÓN CON PISTAS

- |  |       |                                       |       |
|--|-------|---------------------------------------|-------|
| 34. Le dije una fruta, ¿cuál era?                | 0 - 1 | ¿Se acuerda de la frase de los gatos? |       |
| 35. Le dije una herramienta, ¿cuál?              | 0 - 1 | 39. ¿Cuántos gatos había?             | 0 - 1 |
| 36. Le dije un animal ¿cuál era?                 | 0 - 1 | 40. ¿De qué color eran?               | 0 - 1 |
| 37. Un instrumento musical, ¿cuál?               | 0 - 1 | 41. ¿Qué comían?                      | 0 - 1 |
| 38. Le dije un color, ¿cuál?                     | 0 - 1 | ¿Se acuerda de la frase del niño?     |       |
| (Puntuar 1 en las ideas evocadas de forma libre) |       | 42. ¿Cómo se llamaba?                 | 0 - 1 |
|  |       | 43. ¿Con qué estaba jugando?          | 0 - 1 |

## T@M - Normas de aplicación

**Memoria Inmediata:** Se le pide al sujeto que intente memorizar las palabras y frases de este apartado incidiendo en la importancia de que preste atención a cada una de ellas. Para facilitar la fijación de las palabras se le pide al sujeto que repita cada una de ellas, aplicando una latencia de 3-4 segundos entre cada una de las palabras. En el apartado de las frases se permite un segundo intento de repetición en el caso que el primero resulte erróneo. Para potenciar la codificación por asociación, se realizan preguntas para facilitar la asociación a las categorías semánticas de cada una de las palabras y para facilitar la asociación del contenido de cada una de las frases. Si el sujeto acierta se puntúa 1. Si la respuesta es errónea o no hay respuesta se puntúa 0 y se le repite una vez la opción correcta para facilitar el recuerdo posterior en el apartado de evocación libre.

**Orientación:** Se pregunta el día de la semana, el mes, el día del mes, el año y la estación del año en la que se encuentra el sujeto en el momento de la prueba. Si la respuesta es correcta se puntúa 1, si es incorrecta se puntúa 0. No son válidas las opciones aproximadas a la respuesta correcta. Únicamente en el caso del año se acepta como correcta la respuesta utilizando las dos últimas cifras (Ejemplo "05" para el año 2005).

**Memoria remota semántica:** Si el sujeto da una respuesta incorrecta (puntuación igual a 0) hay que repetir una vez la pregunta. No se admiten respuestas aproximadas como válidas. Las respuestas correctas se puntúan con una puntuación de 1. Las respuestas incorrectas o ausencia de respuesta se puntúan como 0.

**Memoria de evocación libre:** Se le pide al sujeto que intente recordar las palabras del apartado de memoria inmediata. Hay que esperar la evocación libre de las palabras un mínimo de 20 segundos. Si el recuerdo es nulo o deficitario se recomienda estimular al sujeto repitiendo de nuevo la pregunta: "De aquellas palabras que le dije al principio de esta prueba. ¿Cuáles podría recordar?". Se puntúa un punto por cada palabra evocada de forma correcta por el sujeto, hasta un máximo de 5 puntos. A continuación se preguntan las frases presentadas en el apartado de memoria inmediata. Se puntúa un punto por cada idea que el sujeto es capaz de evocar en cada una de las frases.

**Memoria de evocación con pistas:** Se puntúan directamente como correctas (con una puntuación igual a 1), las palabras o ideas que el sujeto ha evocado correctamente en el apartado de memoria de evocación libre. Se realizan las preguntas del apartado de memoria de evocación con pistas para todos aquellos elementos (palabras o frases) que no han sido evocados en el apartado de memoria de evocación libre o han sido evocados de forma errónea por el sujeto.

**T@M - Normas de puntuación:** Se suman todas las repuestas correctas (puntuación igual a 1). Se recomienda dar una puntuación global (sobre los 50 puntos máximos de la prueba) así como las puntuaciones parciales obtenidas por cada sujeto en cada uno de los apartados siguiendo el orden de valoración. Ejemplo; T@M = 39 (8, 4, 14, 6, 7) indica que el sujeto ha obtenido una puntuación global de 39 sobre 50, con una puntuación de 8 en el apartado de memoria inmediata, 4 en el de orientación, 14 en el de memoria remota, 6 en el de evocación libre y 7 en el de evocación con pistas.

**T@M - Tiempo de aplicación:** El tiempo medio de aplicación de la prueba T@M en sujetos controles fue de 4 minutos y 37 segundos, en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve fue de 5 minutos y 14 segundos y en pacientes con Enfermedad de Alzheimer inicial fue de 6 minutos y 20 segundos. Los resultados obtenidos en el análisis discriminante entre grupos pueden estar relacionados con el tiempo de aplicación de la prueba, por lo que es recomendable que el tiempo de aplicación no varíe de forma significativa con los tiempos medios descritos. Si bien no es necesario cronometrar la prueba, es recomendable mantener estos tiempos de aplicación para preservar la sensibilidad y especificidad de la misma.

## **8.2.5- ANEXO II: CUESTIONARIO TMT parte A y TMT parte B**

---



## Trail Making Test (TMT) Parts A & B

### Instructions:

Both parts of the Trail Making Test consist of 25 circles distributed over a sheet of paper. In Part A, the circles are numbered 1 – 25, and the patient should draw lines to connect the numbers in ascending order. In Part B, the circles include both numbers (1 – 13) and letters (A – L); as in Part A, the patient draws lines to connect the circles in an ascending pattern, but with the added task of alternating between the numbers and letters (i.e., 1-A-2-B-3-C, etc.). The patient should be instructed to connect the circles as quickly as possible, without lifting the pen or pencil from the paper. Time the patient as he or she connects the "trail." If the patient makes an error, point it out immediately and allow the patient to correct it. Errors affect the patient's score only in that the correction of errors is included in the completion time for the task. It is unnecessary to continue the test if the patient has not completed both parts after five minutes have elapsed.

- Step 1: Give the patient a copy of the Trail Making Test Part A worksheet and a pen or pencil.
- Step 2: Demonstrate the test to the patient using the sample sheet (Trail Making Part A – SAMPLE).
- Step 3: Time the patient as he or she follows the "trail" made by the numbers on the test.
- Step 4: Record the time.
- Step 5: Repeat the procedure for Trail Making Test Part B.

### Scoring:

Results for both TMT A and B are reported as the number of seconds required to complete the task; therefore, higher scores reveal greater impairment.

	Average	Deficient	Rule of Thumb
Trail A	29 seconds	> 78 seconds	Most in 90 seconds
Trail B	75 seconds	> 273 seconds	Most in 3 minutes

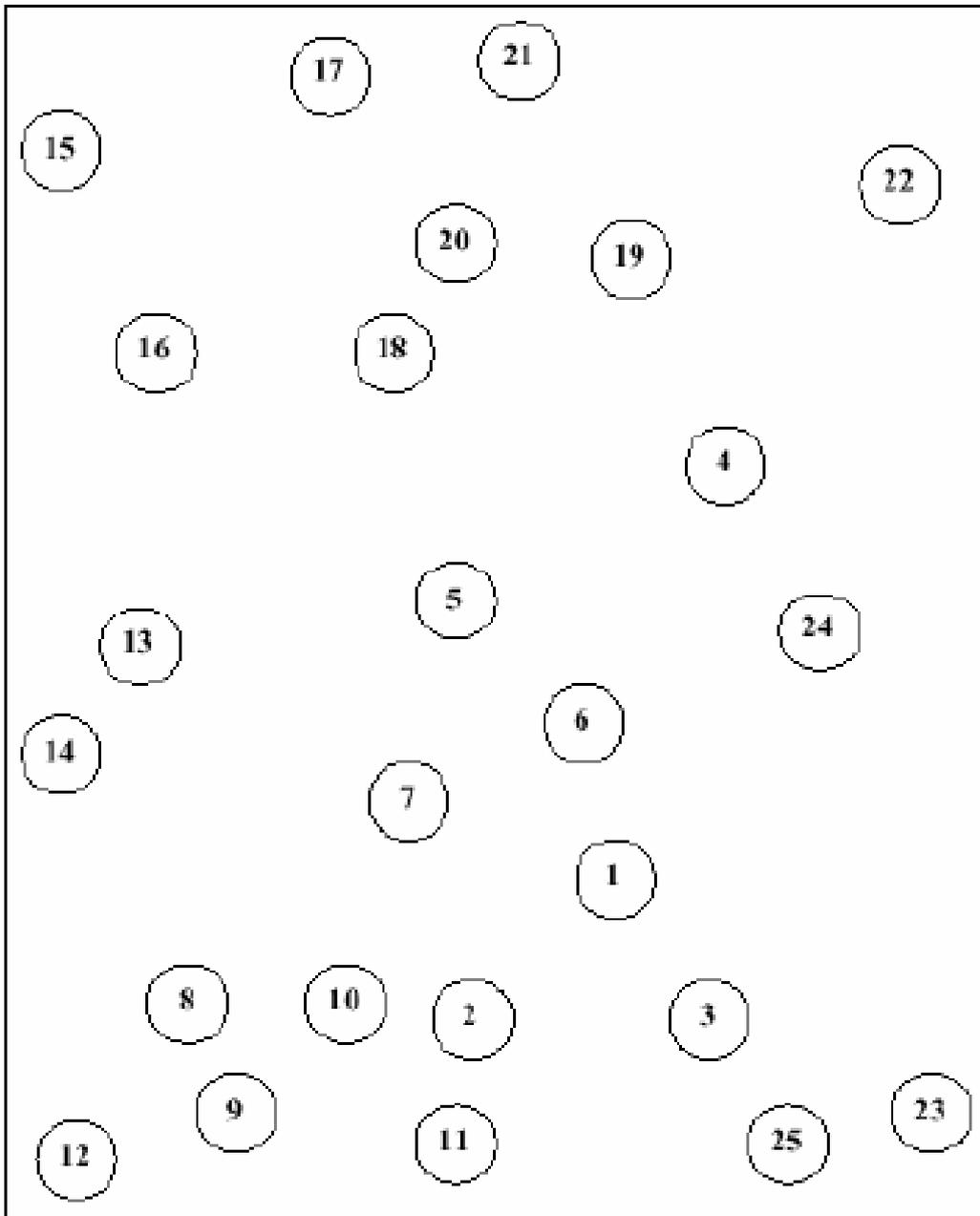
### Sources:

- Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987;43(4):402-409.
- Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK. Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? *J Clin Exp Neuropsychol.* 1995;17(4):529-535.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-276.

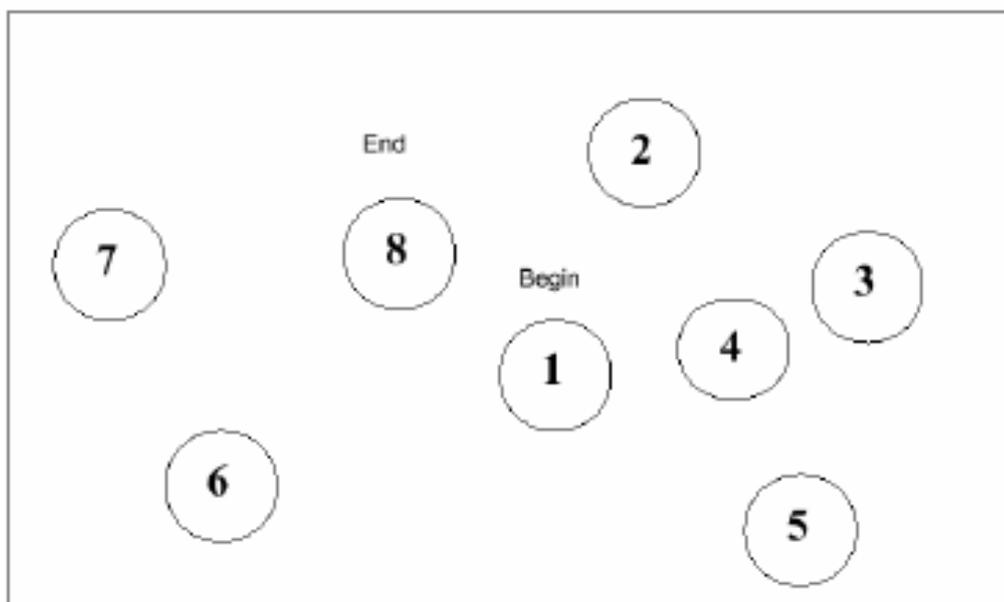
# Trail Making Test Part A

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



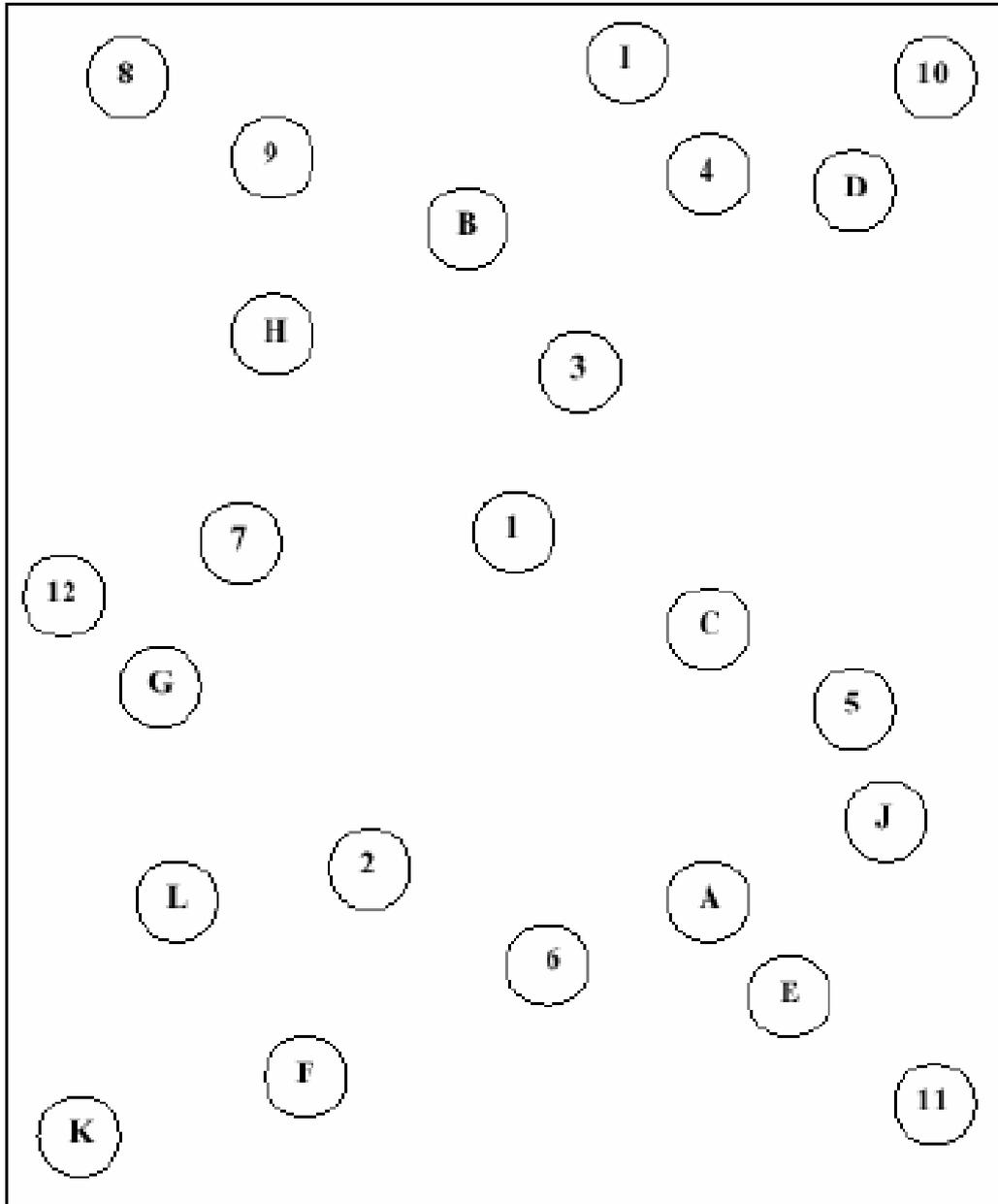
**Trail Making Test Part A – SAMPLE**



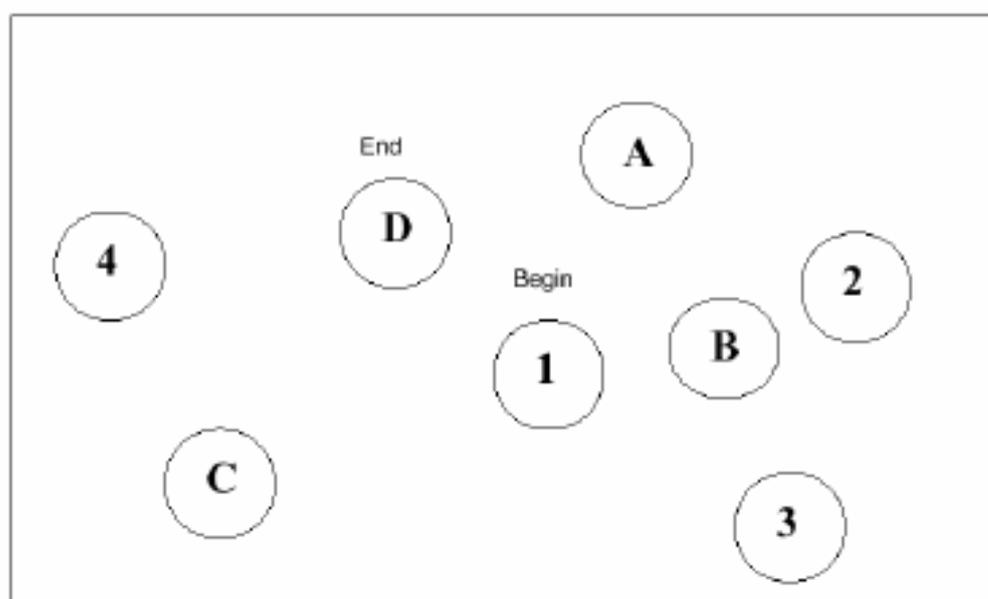
## Trail Making Test Part B

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



**Trail Making Test Part B – SAMPLE**





## **8.2.6- ANEXO II: CUESTIONARIO PASAT 1 y PASAT 2**

---



# PASAT 1

## FRECUENCIA N° 1 (4-5 segundos)

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

N° total de respuestas correctas = \_\_\_\_\_

*NOTA: Los números colocados en la parte superior de cada cuadro son los que se reproducen para que el examinado los sume. Los números colocados en la parte inferior de cada cuadro son los resultados correctos de cada respuesta.*

## ASAT 2

### FRECUENCIA N° 2 (2-3 segundos)

4+3	7	2	5	1	8	6	9	1	7
7	10	9	7	6	9	14	15	10	8
9	4	6	3	5	8	1	6	2	7
16	13	10	9	8	13	9	7	8	9
5	9	4	5	2	6	4	8	3	5
12	14	13	9	7	8	10	12	11	8
9	7	4	2	8	5	2	1	6	4
14	16	11	6	10	13	7	3	7	10
7	3	5	9	6	4	5	3	9	4
11	10	8	14	15	10	9	8	12	13
1	8	3	1	6	8	5	4	2	6
5	9	11	4	7	14	13	9	6	8

N° total de respuestas correctas = \_\_\_\_\_

*NOTA: Los números colocados en la parte superior de cada cuadro son los que se reproducen para que el examinado los sume. Los números colocados en la parte inferior de cada cuadro son los resultados correctos de cada respuesta.*

## **8.2.7- ANEXO II: CUESTIONARIO SF-36**

---



**ANEXO: CUESTIONARIO SF-36 (Ware y Sherbourne, 1992)**

*Instrucciones:* Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, diría que su salud es:

Excelente	1
Muy buena	2
Buena	3
Regular	4
Mala	5

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	1
Algo mejor ahora que hace un año	2
Más o menos igual que hace un año	3
Algo peor ahora que hace un año	4
Mucho peor ahora que hace un año	5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. ¿Su salud actual le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

<i>Actividades</i>	<i>Sí, me limita mucho</i>	<i>Sí, me limita un poco</i>	<i>No me limita</i>
a. <i>Esfuerzos intensos</i> (correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores)	1	2	3
b. <i>Esfuerzos moderados</i> (mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora)	1	2	3
c. Coger o llevar la bolsa de la compra	1	2	3
d. Subir <i>varios</i> pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir <i>un solo</i> piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
g. Caminar <i>1 km o más</i>	1	2	3
h. Caminar <i>varias manzanas</i> (varios centenares de metros)	1	2	3
i. Caminar <i>una sola manzana</i> (unos 100 metros)	1	2	3
j. Bañarse o vestirse por sí mismo	1	2	3

4. Durante las *4 últimas semanas* ha tenido algunos de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Tuvo que dejar de hacer tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2
d. Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (p. ej., le costó más de lo normal)?	1	2

5. Durante las *4 últimas semanas* ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	1	2
c. No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?	1	2

6. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?
- |          |   |
|----------|---|
| Nada     | 1 |
| Un poco  | 2 |
| Regular  | 3 |
| Bastante | 4 |
| Mucho    | 5 |

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante *las 4 últimas semanas*?

No, ninguno	1
Sí, muy poco	2
Sí, un poco	3
Sí, moderado	4
Sí, mucho	5
Sí, muchísimo	6

8. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto *el dolor* le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el estar fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante *las 4 últimas semanas*. En cada pregunta responda lo que más se parezca a cómo se ha sentido usted. Durante *las 4 últimas semanas* cuánto tiempo...

	<i>Siempre</i>	<i>Casi siempre</i>	<i>Muchas veces</i>	<i>Algunas veces</i>	<i>Sólo alguna vez</i>	<i>Nunca</i>
a. ...se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b. ...estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c. ...se sintió tan bajo de moral que nada podía aliviarle?	1	2	3	4	5	6
d. ...se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. ...tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. ...se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g. ...se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h. ...se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i. ...se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

Siempre	1
Casi siempre	2
Algunas veces	3
Sólo algunas veces	4
Nunca	5

11. Por favor, diga si le parece *cierta* o *falsa* cada una de las siguientes frases:

	<i>Totalmente cierta</i>	<i>Bastante cierta</i>	<i>No lo sé</i>	<i>Bastante falsa</i>	<i>Totalmente falsa</i>
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

(Versión española 1.3 – July 15, 1994 por Jordi Alonso, MD, PhD; on behalf of the IQOLA Project.)

## **8.2.8- ANEXO II: CUESTIONARIO EQ-5D**

---



**ANEXO: CUESTIONARIO EQ-5D (Brooks, 1996)**

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud *en el día de hoy*.

<p><b>Movilidad</b></p> <p>No tengo problemas para caminar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo algunos problemas para caminar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo que estar en la cama <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p><b>Cuidado personal</b></p> <p>No tengo problemas con el cuidado personal <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme <input type="checkbox"/></p> <p>Soy incapaz de lavarme o vestirme <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p><b>Actividades cotidianas</b> (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o durante el tiempo libre)</p> <p>No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <p>Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p><b>Dolor/malestar</b></p> <p>No tengo dolor ni malestar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo moderado dolor o malestar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo mucho dolor o malestar <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p><b>Ansiedad/depresión</b></p> <p>No estoy ansioso ni deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Estoy moderadamente ansioso o deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Estoy muy ansioso o deprimido <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p>Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es: (<i>POR FAVOR, PONGA UNA CRUZ EN EL CUADRO</i>)</p> <p>Mejor <input type="checkbox"/></p> <p>Igual <input type="checkbox"/></p> <p>Peor <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p>Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que se pueda imaginar y con un 0 el peor estado de salud que se pueda imaginar.</p> <p>Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de <i>hoy</i>. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de <i>hoy</i>.</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">El mejor estado de salud imaginable</div>  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">SU ESTADO DE SALUD HOY</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">El peor estado de salud imaginable</div>
--	---



## **8.2.9- ANEXO II: CUESTIONARIO PITTSBURGH**

---



## INDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

Las siguientes cuestiones hacen referencia a sus hábitos de sueño sólo durante el último mes. Sus respuestas deben reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes. Por favor conteste a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solía acostarse por la noche?

**Hora habitual de acostarse**\_\_\_\_\_

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) le ha costado quedarse dormido después de acostarse por las noches?

**Numero de minutos para conciliar el sueño**\_\_\_\_\_

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

**Hora habitual de levantarse**\_\_\_\_\_

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real ha mantenido por las noches? (puede ser diferente del número de horas que estuvo acostado)

**Horas de sueño por noche**\_\_\_\_\_

Para cada una de las cuestiones siguientes, seleccionar la respuesta más adecuada a su situación. Por favor conteste todas las preguntas.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de...?

<b>(a) No poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>B) Despertares en mitad de la noche o de madrugada</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>C) Tener que ir al baño</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>D) No poder respirar adecuadamente</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>E) Tos o ronquidos</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>F) Sensación de frío</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>G) Sensación de calor</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>H) Pesadillas</b>			

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>I) Sentir dolor</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
<b>J) Otra causa(s), describir:</b>			
_____			
<b>¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?</b>			
<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, **¿cómo calificaría, en general, la calidad de su sueño?**

- a) Muy buena
- b) Bastante buena
- c) Bastante mala
- d) Muy mala

7. Durante el último mes, **¿con qué frecuencia tuvo que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?**

- a) No las he necesitado durante el último mes
- b) Menos de una vez a la semana
- c) Una o dos veces a la semana
- d) Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, **¿con qué frecuencia tuvo dificultad para mantenerse despierto mientras conducía, comía o desarrollaba alguna actividad social?**

- a) No me ha ocurrido durante el último mes

- b) Menos de una vez a la semana
- c) Una o dos veces a la semana
- d) Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, **¿cómo de problemático ha resultado para usted el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?**

- a) No ha resultado problemático en absoluto
- b) Sólo ligeramente problemático
- c) Moderadamente problemático
- d) Muy problemático

10. **¿Tiene usted pareja o compañero/a de habitación?**

- a) No tengo pareja ni compañero/a de habitación
- b) Si tengo pero duerme en otra habitación
- c) Si tengo, pero duerme en la misma habitación y distinta cama
- d) Si tengo y duerme en la misma cama.

