

**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**FACULTAT DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**CONCENTRACIONES  
PLASMÁTICAS Y GENOTIPO APO E  
EN LA ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER**

**MARÍA PILAR MARTÍNEZ HERAS**

**LICENCIADA EN MEDICINA Y CIRUGIA**

DICIEMBRE DE 2008

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y GENOTIPO APO E EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Maria Pilar Martinez Heras  
ISBN:978-84-692-1532-6/DL:T-362-2009



## UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Departament de Medicina i Cirurgia

Dr. Lluís Masana i Marín, Catedrático de Medicina de la Facultat de Medicina i Cirurgia de la Universidad Rovira i Virgili

Como director del trabajo de Tesis Doctoral presentado por Dña. María Pilar Martínez Heras, titulado:

### **Concentraciones plasmáticas y genotipo Apo E en la enfermedad de Alzheimer**

Expone que el trabajo de investigación que se presenta reúne los requisitos necesarios para optar al título de Doctor.

Por lo anterior, se emite el presente informe favorable.

A handwritten signature in black ink, which appears to be "Lluís Masana i Marín", is written over a faint, light-colored rectangular stamp or seal.

Fdo: Lluís Masana i Marín

Reus, diciembre de 2008.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y GENOTIPO APO E EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Maria Pilar Martinez Heras  
ISBN:978-84-692-1532-6/DL:T-362-2009

**A mis padres y a mi marido  
que me han apoyado en todo momento.**

**A mis niñas.**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y GENOTIPO APO E EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Maria Pilar Martinez Heras  
ISBN:978-84-692-1532-6/DL:T-362-2009

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Masana, director de esta tesis, por su confianza en mí desde el inicio de este estudio, y por mostrarse cercano a pesar de la distancia que nos separaba durante su realización.

Al Dr. Vellilla, por su interés inagotable y por su generosidad, por enseñarme cada día con su profesionalidad y compañerismo.

Al personal de los laboratorios del Hospital Sant Joan de Reus y de la Facultat de Medicina, por su ayuda en el procesamiento de las muestras.

A Félix San Emeterio, mi marido, que ha sido apoyo y ayuda constante, por soportar periodos de trabajo intenso y por mostrar preocupación e interés en el trabajo que realizo.

A Luis Javier Martínez Heras, que siempre ha estado dispuesto a ayudarme y colaborar con sus conocimientos y su tiempo.

A los enfermos de Alzheimer, a sus familias y las personas que se ofrecieron a participar como controles. Ellos han permitido realizar este estudio y me han mostrado la cara más amable de una dura realidad.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y GENOTIPO APO E EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Maria Pilar Martinez Heras  
ISBN:978-84-692-1532-6/DL:T-362-2009

## **ÍNDICE**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y GENOTIPO APO E EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Maria Pilar Martinez Heras  
ISBN:978-84-692-1532-6/DL:T-362-2009

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
1.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	3
1.1.	Descripción y aproximación diagnóstica	3
1.2.	Epidemiología y prevalencia en Europa	3
1.3.	Factores predisponentes	7
1.3.1.	Edad	8
1.3.2.	Historia familiar y genética	8
1.3.3.	Razas y etnias	10
1.3.4.	Sexo	11
1.3.5.	Nivel educativo	12
1.3.6.	Traumatismo craneal	13
1.3.7.	Acido fólico y homocisteína	13
1.3.8.	Aterosclerosis	14
1.3.9.	Insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial	16
1.3.10.	Dieta y colesterol	16
1.3.11.	Obesidad	17
1.3.12.	Diabetes	17
1.3.13.	Tabaquismo	18
1.3.14.	Depresión	18
1.3.15.	Fármacos	19
1.3.15.1.	AINE	19
1.3.15.2.	Terapia sustitutiva de estrógenos	20
1.3.15.3.	Antihipertensivos	21
1.3.15.4.	Hipolipemiantes	21
1.3.16.	Exposición ambiental	22
1.4.	Patogenia	23
1.4.1.	Factores genéticos	23
1.4.1.1.	Genes causantes	23
1.4.1.2.	Gen de susceptibilidad	24
1.4.1.3.	Otros genes relacionados	25
1.4.2.	Hallazgos microscópicos	25
1.4.2.1.	Ovillos neurofibrilares y proteína tau ( $\tau$ )	26
1.4.2.2.	Depósitos amiloides y amiloide A $\beta$	27
1.4.2.2.1.	Hipótesis de la cascada de amiloide	29
1.4.2.2.2.	Hipótesis neurovascular y A $\beta$	30
1.4.2.3.	Degeneración neuronal	30
1.4.3.	Papel de Apo E en la patogenia de EA	32
2.	APO E	34
2.1.	Descripción	34
2.1.1.	Lipoproteínas y apolipoproteínas	34
2.1.2.	Características estructurales: interacción de dominios y formación de <i>molten globuline</i>	37
2.1.3.	Funciones de Apo E	40
2.1.3.1.	Apo E y transporte de lípidos	40
2.1.3.2.	Apo E y neuropatología	42
2.1.3.2.1.	Neuropatología de Apo E4 y $\beta$ -amiloide	44
2.1.3.2.2.	Neuropatología de Apo E4 independiente de $\beta$ -amiloide	44
2.1.4.	Diferencias estructurales y funcionales básicas	46
2.2.	Metabolismo	47
2.2.1.	Síntesis de Apo E	48
2.2.2.	Secreción de Apo E	49
2.2.3.	Transporte de lípidos	52
2.2.3.1.	Transporte de lípidos exógenos	53
2.2.3.2.	Transporte de lípidos de origen hepático (vía endógena)	55
2.2.3.3.	Transporte reverso de colesterol	57
2.2.4.	Degradación de Apo E	60
2.3.	Apo E y enfermedad cardiovascular	61
3.	APO E Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	64
3.1.	Genotipo	64
3.2.	Concentraciones plasmáticas en LCR	65
3.2.1.	Concentraciones plasmáticas de lípidos según genotipo Apo E	66
3.2.2.	Concentraciones plasmáticas de Apo E según genotipo Apo E	67
3.2.3.	Concentraciones plasmáticas de Apo E en EA	68
3.2.4.	Concentraciones de Apo E en LCR	69
3.2.5.	Otros biomarcadores de EA en LCR	70
3.2.5.1.	Proteína tau total ( t-tau)	70
3.2.5.2.	$\beta$ -amiloide 1-42 (A $\beta$ 1-42)	71

3.2.5.3.	Tau hiperfosforilada	71
3.2.5.4.	Anticuerpos $\beta$ -amiloide	72
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b>	<b>73</b>
1.	Hipótesis	75
2.	Objetivos	75
2.1.	Objetivo principal	75
2.2.	Objetivos secundarios	75
<b>III.</b>	<b>PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>77</b>
1.	PACIENTES	79
1.1	Grupo de pacientes con EA	79
1.1.1.	Criterios de inclusión	79
1.1.2.	Criterios de exclusión	80
1.2.	Grupo de pacientes control	81
1.2.1.	Criterios de inclusión y exclusión	81
2.	MATERIAL	81
2.1.	Variables analizadas	81
2.2.	Ficha de recogida de datos	82
2.3.	Muestras biológicas	82
3.	MÉTODOS	83
3.1.	Procedencia de los pacientes	83
3.2.	Fuentes de información	83
3.3.	Determinaciones de laboratorio	84
3.3.1.	Determinación de concentraciones séricas de Apo E	84
3.3.2.	Determinación de resto de parámetros.	84
3.4.	Estudio genético	85
3.5.	Análisis estadístico	86
3.5.1.	Estadística descriptiva	86
3.5.2.	Relación entre variables	86
3.5.2.1.	Análisis bivariante	86
3.5.2.2.	Análisis multivariante	87
3.5.3.	Programa estadístico	87
3.6.	Anexos	88
Anexo 1.	Mini- examen cognoscitivo.	88
Anexo 2.	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. DSM	89
Anexo 3.	Criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer. NINCDS-ADRDA	91
Anexo 4.	ICD-10 (The international classification of diseases and related health problems, décima edición)	93
Anexo 5.	Escala modificada de isquemia.	94
Anexo 6.	Estudio Apoeurope	94
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>111</b>
1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE NUESTROS PACIENTES	113
1.1.	Distribución edad-sexo	113
1.2.	Procedencia de los pacientes y fuentes de información	115
1.3.	Estado civil, situación de dependencia y variación del peso	116
1.4.	Parámetros neurológicos	119
1.4.1.	Síntomas clínicos y MEC	119
1.4.2.	Escala modificada de isquemia	121
1.4.3.	Neuroimagen	122
1.5.	Cronología de EA	123
1.6.	Comorbilidad no asociada a EA	124
1.6.1.	Infección	124
1.6.2.	Cáncer	125
2.	FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A LA EA	127
2.1.	Epidemiológicos	128
2.1.1.	Sexo	128
2.1.2.	Nivel educacional	128
2.1.3.	Historia familiar de demencia	129
2.2.	Enfermedades y procesos	131
2.2.1.	Traumatismo craneal	131
2.2.2.	Hipotiroidismo	131

2.2.3.	Depresión	132
2.2.4.	Aterosclerosis	133
2.3.	Tratamientos farmacológicos	134
2.3.1.	Estatinas	135
2.3.2.	AINES	135
2.3.3.	Hipotensores	135
2.3.4.	Otros tratamientos	136
2.4.	Exposición al tabaco	137
2.4.1.	Tabaquismo en casos y controles	137
2.4.2.	Tabaquismo en hombres y mujeres	138
2.4.3.	Tabaquismo por grupos de edad	139
2.4.4.	Tabaquismo y edad de inicio de Alzheimer	141
2.4.5.	Tabaquismo y Alzheimer precoz	142
2.4.6.	Tabaquismo y puntuación MEC	142
3.	FACTORES BIOLÓGICOS	143
3.1.	Vitamina B12 plasmática	143
3.2.	Folato sérico	145
3.3.	Folato eritrocitario	148
3.4.	PCR	151
3.5.	Colesterol total	153
3.6.	Colesterol HDL	155
3.7.	Triglicéridos	157
3.8.	Concentraciones plasmáticas de Apo E	159
3.9.	Asociaciones de Apo E plasmática con otros parámetros biológicos	163
3.10.	Apo E plasmática, manifestaciones neurológicas y puntuación MEC	164
3.11.	Parámetros biológicos en casos y controles	165
3.12.	Parámetros biológicos por sexos	166
3.13.	Parámetros biológicos por edad	167
4.	GENOTIPO APO E	168
4.1.	Genotipos de Apo E en el grupo control	168
4.2.	Genotipos de Apo E en EA	169
4.3.	Genotipos de Apo E en casos y controles	170
4.4.	Genotipos de Apo E y concentraciones plasmáticas de Apo E	172
4.4.1.	Genotipo Apo E2 y concentraciones plasmáticas de Apo E	172
4.4.2.	Genotipo Apo E3 y concentraciones plasmáticas de Apo E	174
4.4.3.	Genotipo Apo E4 y concentraciones plasmáticas de Apo E	176
4.4.4.	Genotipo Apo E y concentraciones plasmáticas de Apo E	179
4.4.5.	Genotipo Apo E y concentraciones plasmáticas de Apo E en casos y controles	181
4.5.	Genotipo E2: asociaciones clínico-biológicas	184
4.5.1.	Genotipo E2 y síntomas neurológicos	184
4.5.2.	Genotipo E2 y MEC	185
4.5.3.	Genotipo E2 y cronología de EA	185
4.5.4.	Genotipo E2 y enfermedad vascular	186
4.5.5.	Genotipo E2 y parámetros biológicos	187
4.5.6.	Genotipo E2 y parámetros lipídicos	188
4.6.	Genotipo E3: asociaciones clínico-biológicas	189
4.6.1.	Genotipo E3 y síntomas neurológicos	189
4.6.2.	Genotipo E3 y MEC	190
4.6.3.	Genotipo E3 y cronología de EA	190
4.6.4.	Genotipo E3 y enfermedad vascular	191
4.6.5.	Genotipo E3 y parámetros biológicos	192
4.6.6.	Genotipo E3 y parámetros lipídicos	193
4.7.	Genotipo E4: asociaciones clínico-biológicas	194
4.7.1.	Genotipo E4 y síntomas neurológicos	194
4.7.2.	Genotipo E4 y MEC	195
4.7.3.	Genotipo E4 y cronología de EA	196
4.7.4.	Genotipo E4 y enfermedad vascular	198
4.7.5.	Genotipo E4 y parámetros biológicos	199
4.7.6.	Genotipo E4 y parámetros lipídicos	199
4.8.	Genotipos Apo E y parámetros biológicos	200
4.9.	Genotipos Apo E y parámetros lipídicos	202
5.	AMPLIACIÓN DEL ESTUDIO	204
5.1.	Análisis multivariante de los factores asociados a EA	204
5.2.	Modelo multivariante de las concentraciones plasmáticas de Apo E	207
5.3.	Modelo multivariante de edad de inicio de EA	210
5.4.	Modelo multivariante de la EA precoz	211

<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	213
1.	INTRODUCCIÓN	215
2.	METODOLOGÍA EMPLEADA	218
3.	RESULTADOS	221
3.1.	Aspectos epidemiológicos	221
3.1.1.	Datos demográficos	221
3.1.2.	Factores de riesgo	223
3.1.2.1.	Factores clínicos	223
3.1.2.2.	Exposición al tabaco	225
3.1.3.	Uso de fármacos	226
3.1.4.	Comorbilidad	229
3.2.	Parámetros neurológicos	233
3.3.	Metabolismo lipídico	235
3.3.1.	Metabolismo lipídico en EA y controles	235
3.3.2.	Metabolismo lipídico y genotipos Apo E	236
3.3.3.	Aterosclerosis	238
3.4.	Genotipos Apo E	240
3.4.1.	Genotipos Apo E en EA y controles	240
3.4.2.	Genotipos y concentraciones plasmáticas de Apo E	242
3.5.	Concentraciones plasmáticas de Apo E	244
3.5.1.	Concentraciones plasmáticas de Apo E y EA	244
3.5.2.	Concentraciones de Apo E plasmáticas y en LCR	247
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	251
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	255