

Demencia, apoproteína E y factores de riesgo cardiovascular

José Luis Escolar
Ibrahim Mensharah

Departamento
de Medicina
Faculta de Medicina
de Málaga

Resumen

La arteriosclerosis y sus factores de riesgo, no solamente condicionan la aparición de la demencia vascular, sino que también parecen participar en la génesis de la demencia de Alzheimer. Se trata de aportar datos sobre esas asociaciones y su relación con la apoproteína E4.

Se estudian tres grupos de ancianos: Demencias de Alzheimer, Demencias vasculares y controles. Se determinan las isoformas de apoproteína E por isoelectroenfoque. Se registran edad, sexo, intensidad de demencia, tiempo de evolución, cifras de tensión arterial, glucemia, colesterol, colesterol HDL y triglicéridos, así como la existencia de enfermedades prevalentes de riesgo cardiovascular como Hipertensión arterial, Diabetes e Hiperlipemia.

Se observa como la presencia de la isoforma de apoproteína E4 se asocia a la demencia, en especial al tipo Alzheimer y en menor grado a la de origen vascular. Su presencia potencia asociaciones. En la demencia de Alzheimer, los antecedentes familiares y el sexo femenino, la disminución de la demencia con la edad en el sexo masculino. En la demencia vascular los antecedentes personales de hipertensión arterial. Los lípidos plasmáticos también están relacionados, aunque en menor medida.

Palabras Clave: Demencias. Apoproteína E4. Factores de riesgo cardiovascular.

Summary

This study was done to examine the associations between the atherosclerotic risk factors and the two principal forms of dementia, the vascular and the Alzheimer's type. Their relationship with the apoprotein E polymorphism was also investigated.

A sample of residents of nursing homes consisting in three groups were studied: Old demented persons, from Alzheimer and from vascular type, and a group of non demented elderly individuals used as controls. Individuals were apolipoprotein E phenotyped with a standard electrofocusing method. We registered age, gender, dementia's evolution time and intensity, presence of Hypertension, Diabetes mellitus and / or Hyperlipidemia, and plasmatic lipid levels.

We found a strong association between apoprotein E4 and Alzheimer dementia, and a lesser but present association with vascular dementia. In the control group the association was smaller. The presence of apoprotein E4 increased the

correlation between Hypertension and vascular dementia. In the Alzheimer group, the apoprotein E4 increased in the female the family antecedents of dementia, but in the male decreased the late forms of dementia.

Key Words: Apolipoprotein E4. Dementia. Cardiovascular risk factors.

Introducción

La demencia es una causa importante de morbimortalidad, especialmente en el anciano. La forma más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, que comprende más de la mitad del total de los casos de demencia, la etiología es en su mayor parte desconocida. Se han hecho recientes avances en este campo, con el descubrimiento de algunos factores metabólicos y genéticos que pueden intervenir en su origen. A este respecto cabe destacar la asociación detectada entre una apoproteína E, la apoproteína E4, y la demencia de Alzheimer¹⁻². A las apoproteínas E se las conoce clásicamente por su intervención en el metabolismo lipoproteico. Son seis isoformas resultantes de la combinación de tres alelos, denominados E2, E3 y E4, presentes en dos loci, que modulan la conexión de las partículas lipoproteicas con sus receptores tisulares. Se les ha asociado por ello a algunos tipos de hiperlipemia. En los últimos años se han conocido diversos mecanismos por los que las isoformas de apoproteína E intervendrían en la producción de la demencia de Alzheimer, bien potenciando el acúmulo de sustancia beta-amiloide, bien posibilitando una menor regeneración neuronal, entre otros. Mientras la apoproteína E4 predispondría a la aparición de la demencia, las otras isoformas de apoproteína E como son la E2 y la E3 tendrían, aunque en menor medida y con matices, un papel protector frente a la misma³⁻⁶.

Clásicamente, la arteriosclerosis ha sido implicada en la génesis de la demencia de origen vascular o

Correspondencia:
Dr José Luis
Escolar Castellón
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
Campus de Teatinos
Málaga

multiinfarto, que constituye la segunda forma más frecuente de demencia⁷. Recientemente, se han encontrado algunas asociaciones entre la demencia de Alzheimer y la arteriosclerosis, asociaciones en las que, a pesar de una cierta controversia entre autores, parece jugar también un papel la presencia de la apoproteína E, especialmente su isoforma E4⁸⁻⁹.

En este trabajo se estudia la asociación de algunos factores mediadores de riesgo cardiovascular en la patogénia de las demencias, tratando de analizar el papel que la arteriosclerosis pueda tener en este campo. Se intenta profundizar en el conocimiento de la función, que en este contexto desempeña la apoproteína E, en especial la isoforma E4, como agente determinante.

Método

Se realizó un estudio transversal en ancianos internados en Residencias de tercera edad situadas en la Costa del Sol de Málaga. Se hicieron varios grupos: Uno de dementes de Alzheimer, otro de demencias vasculares y un tercer grupo de ancianos sanos y autosuficientes, que se asemejaban en edad a los grupos anteriores y que se tomó como control. Todos los diagnósticos de demencia, tanto de naturaleza como del tipo de la misma, eran ya conocidos y estaban avalados por el correspondiente informe médico, que había sido realizado por un especialista (neurólogo, psiquiatra o geriatra). A todo el colectivo se le sometió, previo consentimiento personal o familiar, a un examen clínico, incluyendo un Minimental test de Folstein (MMT), modificado por Lobo¹⁰⁻¹¹. La intensidad de la demencia se valoró de acuerdo a la puntuación obtenida en el MMT: 1=20-24 puntos, 2=14-19 puntos y 3=20-24 puntos. Los casos de demencia vascular se comprobaron mediante la escala de Hashinski¹². Se registraron entre otros datos, el lugar de nacimiento, edad, sexo, tipo de demencia, tiempo de evolución e intensidad de la misma, antecedentes familiares de demencia, uso de tóxicos habituales como tabaco o alcohol, antecedentes de enfermedades prevalentes como hipertensión arterial, hiperlipemia o diabetes y grado de instrucción recibida.

Se determinaron los siguientes parámetros: Tensión arterial, glucemia, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos.

El polimorfismo fenotípico de apo E se estudió en plasma, mediante el aislamiento lipoproteico por ultracentrifugación preparativa y posterior isoelectrofoque analítico¹³. Se estudiaron las asociaciones

entre los parámetros recogidos y la presencia de apoproteína E4 en los sujetos de la muestra. Con el objeto de ampliar los resultados a los efectos asociativos del resto de isoformas de la apoproteína E, cómo la apoproteína E2 y la apoproteína E3, se elaboró un "índice de apoproteína E", calculado al valorar los diversos fenotipos según su menor o mayor asociación con la demencia, a raíz de lo reflejado en los datos bibliográficos existentes tomados, entre otros, del Estudio Framingham^{4,14}. La puntuación del riesgo pronóstico de demencia, obtenido de esta forma, permitió la siguiente ordenación: 1 punto a la isoforma E2/2, 2 puntos a la isoforma E2/3, 3 puntos a la isoforma E3/3, 4 puntos a la isoforma E2/4, 5 puntos a la isoforma E3/4 y 6 puntos a la isoforma E4/4. Todos los datos se analizaron mediante la aplicación del paquete bioestadístico SIGMA.

Resultados

La edad media fue de 78 ± 6.6 años, un 75% de los casos pertenecían al sexo femenino. El lugar de nacimiento era mayoritariamente de Málaga, con 97 casos, aunque había representación de casi todas las regiones españolas. Se clasificaron en tres grupos con número similar de participantes: Grupo control con 58 casos, con un 55% de mujeres, demencias vasculares con 45 casos, y un 76% de mujeres y por último, demencias de Alzheimer con 46 casos, de las que un 87% eran mujeres. El tiempo de evolución de la demencias, con 4.6 ± 2.6 años para la demencia vascular y 6.3 ± 4 años para la demencia de Alzheimer no evidenció diferencias significativas, igual ocurrió con respecto a la intensidad de la demencia que fue de 2.6 ± 0.4 para la de tipo vascular y de 2.6 ± 0.6 para la de tipo Alzheimer. La intensidad fue grave o avanzada en la mayoría de los casos.

Las isoformas de apo E tuvieron la distribución esperada (Figura 1). Predominaba la apo E4 con un 59% en las demencias de Alzheimer, mostrando las demencias vasculares unas cifras intermedias de 29%, situándose entre las demencias de Alzheimer y los controles, que presentaron un 12%. Estas diferencias fueron menos llamativas cuando se tuvo en cuenta, en vez de la presencia aislada de apoproteína E4, el conjunto de las isoformas, en el índice de apoproteína E, sobretudo al comparar las demencias vasculares y el grupo control (Figura 2).

La presencia de apoproteína E4, se acompañó de una potenciación de algunas de las características conocidas de las demencias. Así, los antecedentes familiares en las demencias de Alzheimer eran más

Figura 1.
Distribución
de los fenotipos
de apoproteína E

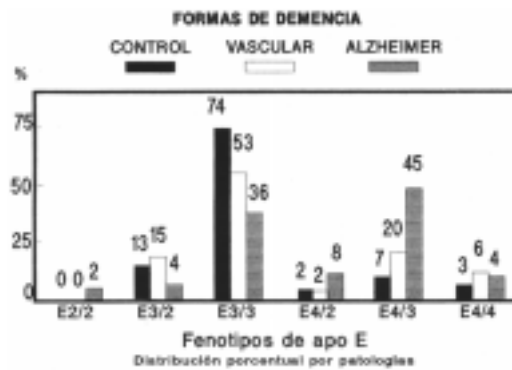
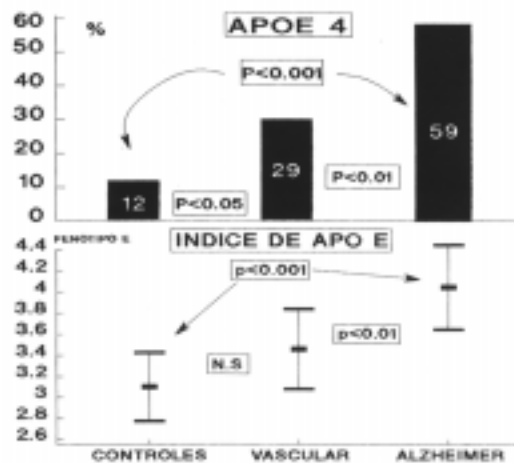


Figura 2.
A- Apoproteína E4.
Porcentajes en los grupos
estudiados.
B- El "Índice de
apoproteína E"
en los grupos estudiados.
Las diferencias se
expresan enmarcadas.
N.S. = No significativa



frecuentes en los pacientes con apoproteína E4, en especial del sexo femenino. La edad era menor en los varones con demencia de Alzheimer que presentaban isoforma E4, obteniéndose una correlación negativa entre la edad y el índice de apoE4, con coeficiente de correlación de -0.76083.

La diferencia entre sexos respecto al número de casos en cada uno de los grupos reveló, que si se tenía en cuenta exclusivamente a los portadores de apoproteína E4, las diferencias en el tamaño de la composición entre grupos disminuían en los varones y aumentaban en las hembras (Figura 3).

Respecto a los antecedentes de patología prevalente, de riesgo cardiovascular, cómo la hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipemia, se pudo constatar como en la demencia vascular fue la hipertensión arterial la que mostró una correlación con dicho índice de apoproteína E, con un coeficiente de correlación de + 0.40426 y en la demencia de Alzheimer la correlación fue con los niveles de triglicéridos,

con un coeficiente de correlación de + 0.35323. Únicamente fue la hipertensión arterial la que mostró frecuencias mayores en las demencias vasculares que en los dos grupos restantes. Estas diferencias que en la muestra global eran sólo tendencias, alcanzaban la significación estadística cuando sólo se estudiaron los sujetos con apoproteína E4. La presencia de hiperlipemia también en las demencias vasculares, mostró una elevación de su frecuencia en aquellas con apoproteína E4, con significación estadística de $p < 0.05$ (Figura 4).

Discusión

La muestra se obtuvo de una forma natural. En la selección se procuró que, tanto las formas de demencia recogidas, como los fenotipos de apoproteína E obtenidos, mostraran datos claros, desechándose por ello, los casos dudosos o las formas mixtas, cosa que ocurrió en 10 y en 3 casos respectivamente. Los pacientes mostraron en general niveles avanzados de demencia.

La técnica utilizada para la determinación del fenotipo de apoproteína E fue la de Isoelectroenfoque analítico, que aunque es menos exacta que la de la determinación del genotipo de apoproteína E por CPR³, era sin embargo la única disponible al comenzar este trabajo.

Muchos de los resultados proporcionaron información congruente con lo ya publicado por otros autores, por ser datos conocidos en múltiples referencias, aunque no siempre revelasen una unanimidad de criterios.

La distribución de isoformas de apoproteína E en el grupo control mostró valores muy similares a los publicados por otros autores, tanto en muestreos de la misma zona geográfica, como en las pertenecientes a otras poblaciones de la misma extracción racial. También se observaron similitudes con estudios sobre demencias realizados en poblaciones de países occidentales. El predominio de las isoformas de apoproteína E4 en la demencia de Alzheimer es un hecho conocido^{3,15}.

No tan generalizadamente aceptados en la bibliografía son los resultados referentes a otras cuestiones. Se puede comentar a este respecto el comportamiento de la apoproteína E4 en los casos de demencias vasculares, en las que los datos bibliográficos muestran amplias variaciones, oscilando estos desde los publicados por autores que encuentran resultados parecidos a los hallados para la demencia

de Alzheimer, hasta los de aquellos autores que no observan diferencias en la distribución del fenotipo de apoproteína E entre los dementes vasculares y las personas no demenciadas^{4,16-19}. En nuestro estudio, la distribución fue de un tipo intermedio, la frecuencia de apo E4 en demencias vasculares era mayor que en los controles, pero menor que en la demencia de Alzheimer. Se pudo además observar el posible papel asociativo que otras isoformas de apoproteína E, como la E2 y la E3, podrían jugar a estos efectos. Sin embargo, no se evidenció aquí ninguna influencia protectora antidemencia relevante de estas isoformas, ya que las diferencias entre el grupo de demencias vasculares y el grupo control fueron mayores cuando los cálculos se realizaron tomando como única referencia a la presencia de apoproteína E4, que cuando se efectuaron utilizando el "índice de apoproteínas E", en el que intervienen en su obtención, como ya se ha expuesto en el apartado de método, todo el grupo de apoproteínas E, considerando a la apo E4 como agravante y a la apoproteína E3 como protectora. A la apoproteína E2 se le concede también un papel especialmente beneficioso antidemencia²⁰.

El sexo femenino en el grupo de demencias de Alzheimer, presentó una mayor frecuencia de antecedentes familiares de demencia, hecho que se acentuaba al considerar sólo los casos con apoproteína E4²¹. En el sexo masculino la apoproteína E4 fue menos frecuente que en el femenino y se relacionó con una menor edad de los individuos, ya que conforme avanzaba esta, disminuía la presencia de apoproteína E, hecho también comentado en la bibliografía y que podría atribuirse a una mayor mortalidad vascular precoz de los varones²²⁻²⁴.

La presencia de apoproteína E4, o el índice de apoproteína E, se asocia de forma diferente con parámetros hemodinámico-metabólicos dependiendo del grupo investigado.

Finalmente se han apreciado algunas particularidades diferenciadoras referentes a los antecedentes de patologías prevalentes. Se observa la mayor frecuencia del antecedente de hipertensión arterial en los casos con demencias vasculares, que en los que poseen la isoforma de apoproteína E4, la hipertensión muestra diferencias significativas con los otros grupos estudiados, y los antecedentes de hiperlipemia aumentan considerablemente. En el grupo de demencias de Alzheimer la presencia de isoforma de apoproteína E4 no se acompaña de una variación en la frecuencia de patologías prevalentes.

Todo ello podría avalar el papel decisivo que la apoproteína E4 juega en el desarrollo de las de-

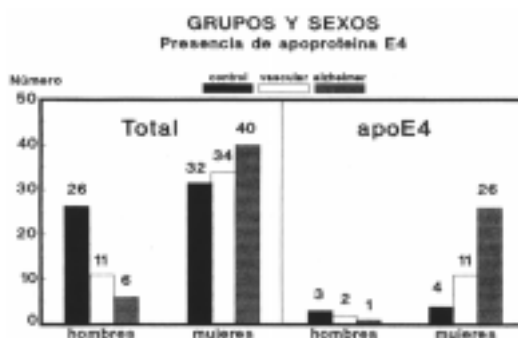


Figura 3. Variaciones por sexos en el número de casos de cada grupo, considerando el total de la muestra (A) y el subgrupos con apoproteína E4 (B)

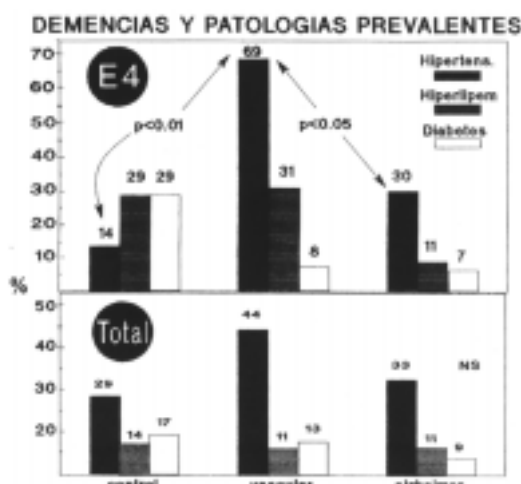


Figura 4. Frecuencia porcentual de patologías prevalentes en los grupos estudiados. Abajo: En el total de la muestra. Arriba: En el subgrupo con apoproteína E4

mencias. De forma general impidiendo la regeneración neural y especialmente en la demencia de Alzheimer promoviendo la deposición de sustancia beta-amiloide. La intervención de la apoproteína E4 en el mecanismo arterioesclerótico podría verse reflejada en este trabajo de varias formas, en la demencia vascular de manera intensa a través de su asociación con la hipertensión arterial y con la hiperlipemia y en la demencia de Alzheimer en menor grado, a través de su asociación con los niveles de triglicéridos plasmáticos^{8,9,25-27}.

Se podría concluir que la situación patogénica de la demencia es muy compleja, ya que obedece a la suma e interacción, en mayor o menor proporción, de una serie de mecanismos: agresivos unos, defensivos otros, que intervienen a lo largo de muchos años. Por todo ello, la posible solución a este grave problema sanitario familiar y social, que ocasiona la demencia, probablemente se irá configurando y resolviendo, a medida que se vayan conociendo mejor

cada uno de los numerosos procesos fisiopatológicos implicados.

Bibliografía

1. Yoshinori I, Yamada M. Apolipoprotein E and the neuropathology of dementia. *N Engl J Med* 1996;334:599-600.
2. Polvikovski T, R Sulkava, M Haltia, *et al.* Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of beta-amiloid protein. *N Engl J Med* 1995;333:1242-7.
3. Lahoz C, Ordovás JM, Apo E. Lípidos plasmáticos, cardiopatía isquémica y enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 1997;109:31-6.
4. Myers RH, EJ Schaefer, PWF Wilson, D'Agostino R, Ordovas JM, *et al.* Apolipoprotein E4 association with dementia in a population based study: The Framingham study. *Neurology* 1996;46:673-7.
5. Couderc R, F Mahieux, S Bailleul S, Fenelon G, Mary R, Fermanian J. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1993;24:661-4.
6. Talbot C, Lendon C, Craddock N, Shears S, Morris JC, Goate A. Protection against Alzheimer's disease with apo E2. *Lancet* 1994;343:1432-3.
7. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-years-olds. *N Engl J Med* 1993;328:153-8.
8. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots ML, Slioter AJC, Van Harskamp F, *et al.* Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997;349:151-4.
9. Itoh Y, Yamada M, Sodeyama N, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, *et al.* Atherosclerosis is not implicated in the association of apo E4 wit AD. *Neurology* 1999;53:236-7.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Research* 1975;12:189-98.
11. Lobo A, Ezquerro J. El Minimental-Examen Cognoscitivo. Un test sencillo, práctico, para detectar, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes medicos. *Acta Luso-Española de Neurología y Psiquiatría* 1979;3:189-202.
12. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;i:207-10.
13. Eto M, Watanabe K, Ischii K. A rapid flat gel isoelectric focusing method for the determination of apolipoprotein E phenotypes and its application. *Clin Chim Acta* 1985;149:21-8.
14. Arjen J, Slioter C, Cruts M, Kalminj S, Hofman A, Breteler MMB, Van Broeckhoven C, Van Duijn CM. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: The Rotterdam study. *Arch Neurol* 1998;55:964-8.
15. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand Ph, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:697-9.
16. Sakoda S, Kuriyama M, Osame M, Takahashi K, Yamano T. Apolipoprotein E4. *Neurology* 1994;44:2420-1.
17. Shimano H, Ishibashi S, Marse T, Gotohda T, Yamada N, Takaku F, Ohtomo E. Plasma apolipoproteins in patient with multi-infarct dementia. *Atherosclerosis* 1989;79:257-60.
18. D'Antona GF, Antonini R, Lenzi GL, Ricci G, Fieschi C. Serum lipoprotein pattern variation in dementia ans ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1990;81:84-6.
19. Frisoni GB, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Apolipoprotein E4 allele frecuencia in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke* 1994;25:1073-4.
20. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-years-olds. *N Engl J Med* 1993;328:153-8.
21. Slioter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MMB, Van Broeckhoven Ch, van Duijn CM. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a poputation-based incidence study: The Rotterdam study. *Arch Neurol* 1998;55:964-8.
22. Farrer LA, Cupples LA, van Duijn CM, Kurz A, Zimmer R, Müller U, *et al.* Apolipoprotein E genotype in patients with Alzheimer's disease: Implications for the risk of dementia among relatives. *Ann Neurolog* 1995;38:797-808.
23. Corder EH, Basun H, Lannfelt L, Viitanen M, Winblad B. Attenuation of apolipoprotein E4 allele gene dose in late age. *Lancet* 1998;347:542.
24. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RCP, Harrell LE. apo E4 and age at onset of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48:139-47.
25. Haan MN, Shemanski L, Jagust wJ, Manolio TA, Kuller L. The role of apoE4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999;282:40-6.
26. Kosunen O, Talasniemi S, Lehtovirta M, Heinonen O, Helisalml S, Mannermana A, *et al.* Relation of coronary atherosclerosis and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer patients. *Stroke* 1995;26:743-8.
27. Sulkava R, Kainulainen K, Verkoniemi A, Niinisto L, Sobel E, Davanipour Z, *et al.* ApoE alleles in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population aged 85+ 1996;17:373-6.