

**Factores de riesgo cardiovascular y deterioro cognitivo leve
en personas de edad avanzada**

JULIA VÁZQUEZ DE SEBASTIÁN

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

DEPARTAMENT DE PSICOLOGIA BÀSICA, EVOLUTIVA I DE L'EDUCACIÓ

DOCTORAT EN PSICOLOGIA DE LA SALUT I DE L'ESPORT

TESIS DOCTORAL

**Factores de riesgo cardiovascular y deterioro cognitivo leve
en personas de edad avanzada**

JULIA VÁZQUEZ DE SEBASTIÁN

Directoras de la tesis:

Carmina Castellano-Tejedor, PhD, MsC

Andreea Ciudin, MD, PhD

Tutor de la tesis:

Tomás Blasco Blasco

Departament de Psicologia Bàsica

Grupo RE-Fit Parc Sanitari Pere Virgili-Vall d'Hebron Institut de Recerca
Servicio de Endocrino de la Vall d'Hebrón
Universitat Autònoma de Barcelona
Bellaterra, junio de 2025

AGRADECIMIENTOS

Quiero empezar agradeciendo, de corazón, a mis directoras de tesis. Su apoyo, su paciencia y su guía constante han sido esenciales para que pudiera llevar a cabo esta tesis. Su conocimiento y, su acompañamiento ha sido, sin duda, especialmente importante en los momentos clave, cuando supieron ser empáticas y ofrecerme la ayuda y el apoyo necesarios para que pudiera seguir adelante y desarrollar esta tesis. Gracias, por confiar en mí incluso en los momentos más difíciles, por enseñarme tanto, y por estar a mi lado a lo largo de todo este camino de aprendizaje.

También quiero dar las gracias, al Dr Maco Inzitari, al Dr Ortiz-Zúñiga y, en general al grupo RE-FiT y, al servicio de endocrino de Vall Hebrón, por hacer posible este estudio y permitirme participar en él, la dedicación de todos los profesionales, es extremadamente valiosa y necesaria. Querría dejar aquí reflejado, mi más sincero agradecimiento al resto de compañeros, y en especial a Roser Rossell (Fundació Privada Hospital Asil de Granollers), por su implicación y compromiso durante todo el proceso de reclutamiento y recogida de datos, pero sobre todo, por su calidad humana y su calidez en acogerme, y en el trato a los pacientes. Por último, me gustaría extender mi agradecimiento a todo el consorcio y a los grupos de investigación que formaron parte del proyecto DIALCAT, cuyo esfuerzo, compromiso y trabajo en equipo fueron fundamentales para que esta investigación pudiera desarrollarse de forma rigurosa y enriquecedora.

Finalmente, quiero expresar mi agradecimiento más sincero a todos los participantes de este estudio. Ellos han sido, sin lugar a dudas, una pieza clave para que esta investigación fuera posible. Su implicación tiene un valor enorme, especialmente teniendo en cuenta que se trataba de personas mayores, con todas las dificultades que supone. Las evaluaciones fueron largas, a veces pesadas y, en muchos casos, implicaron desplazarse varias veces hasta el hospital y permanecer varias horas, dejando de lado sus propias tareas. A pesar de todo esto, mostraron siempre una actitud generosa, paciente y colaboradora. Gracias, de corazón, por su esfuerzo, su tiempo y su confianza en los profesionales que los trataron.

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular

ADO: Agentes hipoglucemiantes orales

AVD: Actividades de la Vida Diaria

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CIND: *Cognitive Impairment no-dementia*

DC: Deterioro Cognitivo

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DCL-AM: DCL amnésico multidominio

DCL-AU: DCL amnésico de dominio único

DCL-NM: DCL no amnésico multidominio

DCL-NU: DCL no amnésico de dominio único

DC-SD: Deterioro Cognitivo-Sin Demencia

DCV: Deterioro Cognitivo Vascular

DCV-SD: Deterioro Cognitivo Vascular-Sin Demencia

DT2: Diabetes Tipo 2

DV: Demencia Vascular

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECV: Enfermedades Cardiovasculares

FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad (High-Density Lipoprotein)

IDF: *International Diabetes Federation*

IMC: Índice de Masa Corporal

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (Low-Density Lipoprotein)

MCI: *Mild Cognitive Impairment*

MMSE: *Mini-Mental State Examination*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PT: Paquete de Trabajo

RAVLT: *Rey-Auditory Verbal Learning Test*

RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*

SDMT: *Symbol Digits Modalities Test*

SM: Síndrome Metabólico

TMT: *Trail Making Test*

Va-DCL: Deterioro Cognitivo Leve de origen vascular

Índice

1. Marco teórico	8
1.1. Envejecimiento de la población	9
1.1.1. Problemática actual	9
1.1.2. Espectro de los cambios cognitivos en la edad avanzada	10
1.1.3. Implicaciones	11
1.1.4. Puntos clave	11
1.2. Deterioro Cognitivo leve (DCL)	12
1.2.1. Definición, prevalencia y curso	12
1.2.2. Diagnóstico y clasificación clínica	15
1.2.2.1. Evolución de los criterios diagnósticos	15
1.2.2.2. Actualidad del diagnóstico	18
1.2.3. Factores de riesgo	19
1.2.4. Puntos clave	19
1.3. Deterioro Cognitivo Vascular	20
1.3.1. Definición	20
1.3.2. Deterioro Cognitivo Vascular-Sin Demencia (DCV-SD)	21
1.3.2.1. Diagnóstico	21
1.3.3. Perfil cognitivo vascular	24
1.3.4. Puntos clave	24
1.4. Enfermedades Cardiovasculares (ECV)	25
1.4.1. Definición	25
1.4.2. Problemática actual	25
1.4.3. Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)	29
1.4.3.1. Definición	29
1.4.3.2. Prevalencia	29
1.4.3.3. Diabetes tipo 2	30
1.4.3.3.1. Definición	30
1.4.3.3.2. Prevalencia	31
1.4.3.3.3. Complicaciones asociadas y comorbilidades	32
1.4.3.3.4. Estado actual del manejo de la DT2 y tratamiento en adultos mayores	34
1.4.3.4. Hipercolesterolemia	36
1.4.3.5. Obesidad	37
1.4.3.6. Hipertensión	39
1.4.3.7. Síndrome metabólico (SM)	40
1.4.4. Estrategias de tratamiento y prevención	41
1.4.5. Puntos clave	42
1.5. Impacto de los FRCV en el DC	43
1.5.1. Introducción	43
1.5.2. Factores No Modificables	44
1.5.2.1. Factores demográficos	44

1.5.2.2. Factores genéticos	44
1.5.3. Factores de estilo de vida	46
1.5.3.1. Nivel educativo	46
1.5.3.2. Ocupación	46
1.5.3.3. Alimentación	47
1.5.3.4. Actividad física	49
1.5.3.5. Consumo de alcohol	49
1.5.3.6. Obesidad	50
1.5.3.7. Tabaquismo	51
1.5.3.8. Apoyo social	52
1.5.4. Depresión	53
1.5.5. Factores fisiológicos	53
1.5.5.1. Hipertensión	53
1.5.5.2. Diabetes tipo 2 (DT2)	54
1.5.5.3. Hiperlipidemia	55
1.5.5.4. Síndrome metabólico	56
1.5.6. Puntos clave	57
2. Justificación y objetivos de la tesis doctoral	58
2.1. Justificación de la tesis doctoral	59
2.2. Preguntas de investigación	61
2.3. Objetivos de la investigación	61
3. Método	65
3.1. Diseño del estudio	66
3.2. Procedimiento de obtención de datos	67
3.2.1. Reclutamiento de la muestra	67
3.2.2. Criterios de inclusión/exclusión	67
3.2.3. Desarrollo de las visitas	71
3.3. Medidas recogidas	71
3.3.1. Variables de eficacia primarias	71
3.3.2. Variables de eficacia secundarias	73
3.4. Calculadora de riesgo cardiovascular	77
3.5. Clasificación por tipos de DCL	77
3.6. Análisis estadístico	78
3.7. Aspectos éticos	78
4. Resultados	81
4.1. Categorización de la muestra según niveles de riesgo cardiovascular	82
4.2. Características de la muestra de pacientes con DCL según nivel de riesgo cardiovascular	82
4.3. Comparaciones entre los tres niveles de riesgo cardiovascular	85
4.3.1. Características clínicas y sociodemográficas	85
4.3.2. Medidas psicosociales y funcionales	86
4.3.3. Parámetros de laboratorio	86
4.3.4. Resultados en relación a las preguntas de investigación	87

4.3.4.1. Medidas neuropsicológicas	87
4.3.4.2. Subtipos de DCL según DT2	91
4.3.4.2.1. Subtipos de DCL: variable edad	92
4.3.4.3. Variables relacionadas con la DT2	93
4.3.4.4. Otras variables relacionadas con la función cognitiva	96
4.3.4.5. Relación de las variables psicosociales y funcionales y la función cognitiva	97
5. Discusión	100
5.1. Introducción a la discusión	101
5.2. Discusión en relación al objetivo 1	101
5.3. Discusión en relación al objetivo 2	103
5.4. Discusión en relación al objetivo 3	107
5.5. Discusión en relación al objetivo 4	111
5.6. Discusión en relación al objetivo 5	113
5.7. Discusión en relación al objetivo 6	116
5.8. Discusión final	120
5.9. Limitaciones	122
5.10. Implicaciones	125
5.10.1. Implicaciones para la práctica clínica	125
5.10.2. Implicaciones para la investigación	127
6. Conclusiones	131
Referencias	135

Anexo 1. Artículo científico complementario publicado en IJERPH: *Cognitive Profile and Cardiovascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment (Vázquez-de Sebastián et al., 2024)*

Anexo 2. Documento de aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron

Anexo 3. Hoja de información y Consentimiento informado DIALCAT

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Prevalencia de DCL en España en función del rango de edad	13
Gráfico 2. Carga de enfermedad cardiovascular en el mundo	26
Gráfico 3. Años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por edad de las ECV por país	27
Gráfico 4. Evolución de la población con diabetes por grupos de edad	32

Índice de Tablas

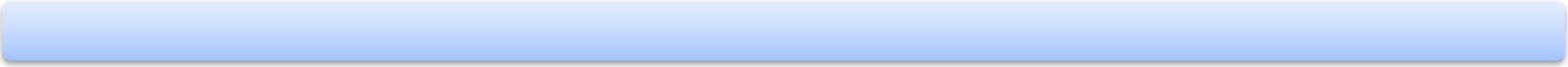
Tabla 1. Resumen de los criterios diagnósticos del DCL hasta la actualidad	18
Tabla 2. Criterios Clínicos para el diagnóstico del Va-DCL	22
Tabla 3. Criterios de inclusión según puntuación total en el MMSE	67
Tabla 4. Tabla de criterios para el diagnóstico de diabetes ADA	68
Tabla 5. Criterios clínicos para el diagnóstico de DCL debido a EA	69
Tabla 6. Criterios del DSM-IV para la EA	70
Tabla 7. Criterios clínicos de demencia de la enfermedad de Alzheimer probable	70
Tabla 8. Resumen de las principales variables de eficacia	76
Tabla 9. Criterios para la asignación de grupos de nivel de riesgo: calculadora de riesgo cardiovascular	77
Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas basales de la muestra (N= 185) según los tres niveles de riesgo cardiovascular	82
Tabla 11. Parámetros de laboratorio de la muestra (N = 185) según los tres niveles de riesgo cardiovascular	87
Tabla 12. Características neuropsicológicas según tres niveles de riesgo cardiovascular (N = 185)	89
Tabla 13. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de pacientes con DT2 (N= 116) según los cuatro tipos de DCL	94
Tabla 14. Diferencias significativas de las comparaciones uno a uno por tipos de DCL en IADL y CDR	100

Índice de figuras

Figura 1. Complicaciones causadas por la DT2	33
Figura 2. Subescalas de la batería neuropsicológica RBANS	73
Figura 3. Distribución de tipos de DCL según la presencia de DT2	92
Figura 4. Distribución de tipos de DCL según grupos de edad (< 76 años vs. ≥ 76)	93

CAPÍTULO

1. Marco teórico



1.1. Envejecimiento de la población

1.1.1. Problemática actual

La preocupación por el envejecimiento de la población es un hecho compartido por los países desarrollados a nivel mundial, debido al impacto socio-sanitario que genera. Este fenómeno se atribuye al aumento de la esperanza de vida y a la disminución de la natalidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la población mundial ha experimentado un crecimiento extraordinario. En la mitad del siglo XX, se contabilizaron alrededor de 2 500 millones de personas. Hacia mediados de noviembre de 2022, se alcanzó la impresionante cifra de 8 000 millones. Esto implica un aumento de 3 000 millones desde el año 1998. Las proyecciones indican que el incremento global continuará su expansión con un aumento de casi 2 000 millones de personas en los próximos 30 años, pasando de los 8 000 millones actuales a los 9 700 millones en 2050, pudiendo llegar a un pico de, cerca de, 10 400 millones a mediados de 2080 (United Nations, s. f.).

Así pues, estamos siendo testigos de cambios significativos en la demografía mundial, marcando un hito en la historia poblacional del planeta. El factor más importante que ha influido en este aumento de la población es el incremento de la longevidad, causada por la mejora de los factores que intervienen en la protección de la salud y que favorecen un envejecimiento más activo y saludable (Osta Chamorro, 2014). En el caso de España, es en el grupo de 65 años en adelante, en el que se han producido los mayores¹ avances en supervivencia. Las reducciones en mortalidad a los 65, 80 y 90 años, han sido drásticas, acentuándose el ritmo de reducción en los últimos años (González, 2014), con previsiones de alcanzar un incremento de hasta un 30% en el número de personas de edad avanzada para 2050 (“Demography of Europe - An Ageing Population”, s. f.).

El aumento de la población mayor está estrechamente asociado a un incremento notable de las condiciones de salud relacionadas con el envejecimiento. Las dificultades de movilidad, las dificultades de tipo sensorial (en concreto, audición y visión), la osteoporosis y osteoartritis, la diabetes, la hipertensión, así como la ocurrencia de otras enfermedades

¹ En esta tesis doctoral, se utilizará el género masculino de manera genérica, con el fin de incluir a todos los géneros, salvo en aquellos casos en que se haga referencia específica a un género concreto, en cuyo caso se indicará de manera explícita.

cardiovasculares y el Deterioro Cognitivo (DC); todos ellos, aspectos que más comúnmente pueden interferir en la calidad de vida de esta población (Jaul & Barron, 2017).

1.1.2. Espectro de los cambios cognitivos en la edad avanzada

Existen tres tipos de cambios cognitivos en la edad avanzada: el envejecimiento cognitivo normativo, el DC y la demencia. El declive en la función cognitiva suele formar parte del envejecimiento. La mayoría de los adultos mayores experimentan cierta lentitud en la velocidad de procesamiento (Salthouse, 1996). Otras habilidades como la memoria, la capacidad espacial y el razonamiento, también son propensas a disminuir con el envejecimiento normal, mientras que las habilidades verbales, la información y la comprensión tienden a mostrar estabilidad (Kramer et al., 2004). Se han utilizado varios términos para describir el DC en el envejecimiento normal, incluyendo la disminución de la memoria asociada a la edad, el DC relacionado con la edad (Crook et al., 1986) y el DC asociado al envejecimiento (Levy, 1994).

El cambio cognitivo que va más allá de lo asociado al envejecimiento normativo, de aquí en adelante nombrado como DC, es una entidad clínica en la que se observa una alteración parcial o total de las funciones cognitivas, como son la memoria, la atención, la orientación, la función visoespacial/visoconstructiva, la función motora y las funciones ejecutivas. El grado de alteración cognitiva de los pacientes va desde un deterioro leve hasta la demencia (Winblad et al., 2004). El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y el Deterioro Cognitivo Sin Demencia (DC-SD) se consideran estados intermedios entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia, donde los individuos experimentan déficits cognitivos mayores de lo esperado para su edad, pero no cumplen con los criterios diagnósticos para la demencia. Tanto el DCL como el DC-SD, pueden estar asociados con un mayor riesgo de progresión a la demencia, aunque existe cierta controversia en la literatura sobre si, estas entidades representan simplemente una demencia temprana o incipiente, en lugar de verdaderas entidades o factores de riesgo (Morris et al., 2001).

Finalmente, la demencia es un síndrome crónico caracterizado por déficits cognitivos presentes en uno o más dominios cognitivos, que son lo suficientemente graves como para afectar el funcionamiento diario (personal, social y/o ocupacional), y que no ocurren únicamente en el contexto de un delirio ni pueden ser completamente explicados por otro trastorno mental (American Psychiatric Association, 2021). La Enfermedad de Alzheimer (EA)

es el subtipo más común de demencia, seguido por la Demencia Vascular (DV) y las demencias mixtas (de origen mixto, degenerativo primario y vascular).

1.1.3. Implicaciones

El estudio de las enfermedades asociadas al envejecimiento, incluyendo el DC y las enfermedades cardiovasculares, se ha establecido como un área prioritaria, dada su relevancia como problema de salud pública debido a sus significativas consecuencias socioeconómicas y sanitarias. Esto ha motivado una amplia gama de investigaciones enfocadas en entender su etiología, a aumentar las posibilidades de un diagnóstico precoz y a potenciar mejores opciones de tratamiento. Es fundamental diferenciar las dificultades cognitivas del envejecimiento normativo, de los posibles inicios de una enfermedad neurodegenerativa, ya que estas condiciones representan retos vitales tanto para los pacientes como para sus familias. Las enfermedades neurodegenerativas impactan negativamente en la capacidad laboral y la calidad de vida, además de incurrir en costos considerables debido al tratamiento, cuidado de los afectados, institucionalización y otros gastos relacionados, contribuyendo así a la carga financiera asociada. Debido a sus importantes consecuencias económicas y de salud pública, es primordial que todos los profesionales y los agentes de la salud, aborden estas condiciones de manera efectiva, desarrollando una cultura de sensibilidad hacia las necesidades de esta población (Cahill, 2020).

1.1.4. Puntos clave

- El envejecimiento poblacional es una preocupación global, especialmente en países desarrollados, debido a su impacto socio-sanitario. Se debe al aumento de la esperanza de vida y la disminución de la natalidad.
- La población mundial ha crecido de 2 500 millones en el siglo XX a 8 000 millones en 2022, con proyecciones de alcanzar 9 700 millones en 2050 y 10 400 millones en 2080.
- La longevidad ha aumentado gracias a mejoras en la salud y un envejecimiento más saludable. En España, el mayor avance en supervivencia se da en personas mayores de 65 años, con una reducción drástica en la mortalidad.
- El envejecimiento conlleva un incremento en enfermedades y condiciones asociadas, como problemas de movilidad, Déficits sensoriales (audición y visión), Osteoporosis, osteoartritis, diabetes e hipertensión, Enfermedades cardiovasculares y DC.
- Existen tres tipos principales de cambios cognitivos en la vejez: 1) Envejecimiento cognitivo normativo: afecta la velocidad de procesamiento, memoria y razonamiento, pero mantiene la estabilidad en habilidades verbales y comprensión; 2) DC: implica alteraciones en memoria, atención, orientación, funciones visoespaciales, motoras y ejecutivas. Puede ir de leve a grave; y

- 3) Demencia: síndrome crónico que afecta múltiples dominios cognitivos y el funcionamiento diario.
- El DCL y el DC-SD son estados intermedios entre el envejecimiento normal y la demencia. Existe debate sobre si DCL y DC-SD son precursores de la demencia o condiciones independientes.
 - La EA es el tipo de demencia más común, seguida de la DV y las demencias mixtas.
 - Las enfermedades asociadas al envejecimiento son problemas de salud pública de gran impacto.
 - Se ha priorizado la investigación sobre su etiología, diagnóstico precoz y tratamientos.
 - Es esencial diferenciar entre el envejecimiento cognitivo normal y patologías incipientes.
 - Estas enfermedades afectan la calidad de vida, la capacidad laboral y generan altos costos económicos en tratamientos y cuidado.
 - Se requiere una respuesta efectiva por parte de los profesionales de la salud para atender a esta población con sensibilidad y eficiencia.

1.2. Deterioro Cognitivo leve (DCL)

1.2.1. Definición, prevalencia y curso

El término Deterioro Cognitivo Leve (DCL), también conocido como MCI (del inglés, *Mild Cognitive Impairment*), se acuñó en la década de los 80 para representar los cambios en las habilidades cognitivas que no son propios del envejecimiento normativo, sino que están causados por alguna condición de salud, abarcando una amplia variedad de síndromes de DC (Petersen & Morris, 2005). Así, el DCL representa una etapa intermedia entre el envejecimiento saludable y la demencia, y se define como un detrimento con respecto a lo esperado por la edad y el nivel educativo del individuo, de una o varias funciones cognitivas, como son la memoria y el aprendizaje, el lenguaje, la atención y las funciones ejecutivas, la visoespacialidad y la visoconstrucción (Albert et al., 2011). Dicho declive cognitivo, debe ser objetivable mediante pruebas diagnósticas estandarizadas y, su presencia debe darse sin interferencia en las Actividades de la Vida Diaria (AVD).

Existe mucha variabilidad en la estimación de la prevalencia del DCL, probablemente debida a la gran heterogeneidad en el diseño de los estudios y a la falta de consenso en las diferentes definiciones del mismo. Dichas definiciones incluyen Deterioro Cognitivo sin Demencia (CIND); (Di Carlo et al., 2000), deterioro de la memoria asociado a la edad; (Coria et al., 1993), DCL (Petersen et al., 1995) y DCL amnésico; (Kivipelto et al., 2001). Así pues, toda esta diversidad ha generado desafíos en la estimación de las tasas de prevalencia e incidencia.

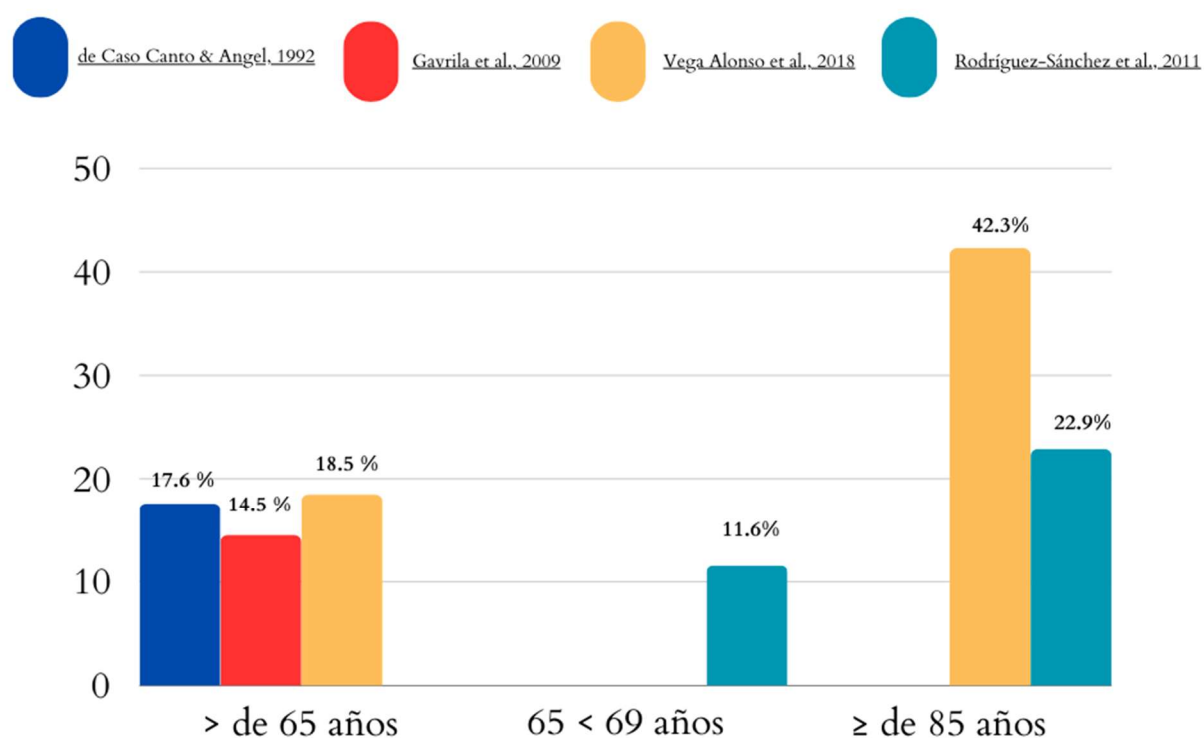
Una revisión sistemática realizada con estudios poblacionales a nivel mundial desde 1984 hasta 2012 estimó que el 42% de la población por encima de 60 años padece DCL (Ward et al., 2012). En metaanálisis más recientes en población clínica y comunitaria, las

estimaciones de prevalencia se sitúan entre el 10 y el 16% (Anderson, 2019; Hu et al., 2017). Los estudios centrados en CIND y DCL indicaron consistentemente un aumento en la prevalencia con el avance de la edad, particularmente entre los 65 y 85 años (Ward et al., 2012).

En España, las estimaciones de prevalencia del DCL son similares que las cifras globales y, de la misma manera, varían considerablemente entre estudios. A pesar de estas variaciones, existe unanimidad entre estudios en que, la prevalencia del DCL muestra un aumento progresivo con la edad, alcanzando su punto máximo estimado a partir de los 85 años. En el Gráfico 1, se presentan los diferentes datos de prevalencia existentes en la literatura, según rangos de edad.

Gráfico 1.

Prevalencia de DCL en España en función del rango de edad



Nota. Resumen elaborado a partir de Caso Canto y Ángel (1992), Gavrilá et al. (2009), Vega Alonso et al. (2018) y Rodríguez-Sánchez et al. (2011)

Los estudios más recientes que comparan tasas de progresión de la enfermedad en población comunitaria y población clínica, concluyen que, en la gran mayoría de casos presenta un curso estable (45%), una minoría que muestra reversión (15%), y casi un tercio

de los estudiados que muestra conversión a demencia (34%; entre los que un 28% mostrarían conversión a EA. En comparación con los resultados basados en población clínica, la prevalencia del DCL, el curso estable y la reversión son significativamente más altas en población comunitaria, mientras que la conversión a demencia y la EA son más bajas (Hu et al., 2017).

Respecto a la minoría que pueden revertir sus síntomas, varios estudios han indicado que los pacientes con DCL pueden recuperar hasta alcanzar una cognición considerada normativa para la edad. Esto es debido a que, en algunos casos, el DCL puede estar relacionado con condiciones de salud como la insuficiencia cardíaca, trastornos autoinmunes o la depresión (Hanly et al., 1993; Selnes et al., 2001). Dichas condiciones de salud, a menudo presentan síntomas de DCL, incluidos problemas de memoria y concentración los cuales pueden mejorar con o sin tratamientos específicos. Será importante identificar estos casos ya que un tratamiento adecuado podría resultar en una mejora significativa del funcionamiento cognitivo.

En base a lo mencionado previamente, se deduce la gran variabilidad de las estimaciones de prevalencia y curso asociadas DCL. Estas amplias diferencias representan un desafío significativo para la comprensión de la carga social que representa la enfermedad. Esta variabilidad podría atribuirse tanto a las diferencias en las mediciones basales de los estudios, como a la población seleccionada y al tamaño de la muestra, o incluso a la duración de los seguimientos (Malek-Ahmadi, 2016; Nie et al., 2011). Mejorar y estandarizar las definiciones operativas del DC, y sus subtipos, podría mejorar las estimaciones de la carga de la enfermedad y facilitar la identificación de personas en riesgo de desarrollar EA y otras demencias en el futuro (Ward et al., 2012).

Un peor funcionamiento cognitivo con respecto a la edad y el nivel educativo de la persona, puede señalar la presencia futura de una demencia, pero también puede ser debido a diversas condiciones médicas o a los efectos secundarios de ciertos medicamentos, o incluso puede estar asociado a estados depresivos. En estos casos, es crucial diferenciar entre el DC causado por la medicación y el DCL propiamente dicho. El clínico debe poner atención al diagnosticar el DCL debido que determinar la causa puede determinar el tratamiento correcto. Será crucial entonces realizar una buena evaluación teniendo en cuenta, no sólo la progresión de la enfermedad y el estado cognitivo si no también la historia clínica del paciente para contextualizar los síntomas cognitivos. Los datos clínicos usualmente recolectados en la

historia médica por el médico de atención primaria serán útiles, por tanto, para detectar pacientes con DCL y demencia, así como también para predecir la progresión del DCL (Olazarán et al., 2011).

En la actualidad, clínicos e investigadores, estudian el DCL como un continuum, con el objetivo de encontrar la ventana en la que intervenir y retrasar la progresión hacia la demencia (Anderson, 2019). Autores señalan que habría incluso un estadio previo al DCL, llamado Pre-DCL y, argumentan que el Pre-DCL presentaría características de DCL en la exploración clínica pero carecería de peor funcionamiento en la evaluación neuropsicológica (Duara et al., 2011). Duara et al. (2011), encontraron que los sujetos pre-DCL definidos clínicamente, presentaban características cognitivas, funcionales, motoras, conductuales y pruebas de neuroimagen intermedias entre los estados sin DCL y DCL en la línea de base. Además, estos mismos autores añaden que los sujetos pre-DCL mostraron tasas más aceleradas de progresión a DCL en comparación con las de los sujetos Sin-DCL, pero tasas más lentas de progresión a demencia que los sujetos DCL.

1.2.2. Diagnóstico y clasificación clínica

1.2.2.1. Evolución de los criterios diagnósticos

Se han propuesto y aplicado diversos enfoques, criterios diagnósticos y términos para describir formas leves de DC sin demencia, en la población de edad avanzada. Desde los primeros criterios diagnósticos de DCL propuestos por Petersen et al. (1995, 1997) y a lo largo de los 1990 y 2000 predominantemente centrados en el estudio de la EA, hasta los más recientes esfuerzos por aplicar el concepto de DCL a otras condiciones degenerativas como son la enfermedad de Parkinson (Litvan et al., 2012), demencia con cuerpos de Lewy (McKeith et al., 2020) y DC relacionado con problemas vasculares (Gorelick et al., 2011).

Los criterios diagnósticos propuestos por Petersen et al. (1997) para el DCL incluyeron: a) alteración subjetiva de la memoria, que puede ser confirmada por un informante fiable; b) alteración de la memoria objetivada mediante pruebas con datos normativos de personas de la misma edad y nivel educativo; c) función cognitiva general normal; d) desempeño normal en las actividades de la vida diaria; e) no presentar demencia. En esta primera aproximación al diagnóstico de DCL básicamente implicaba la presencia de alteraciones en la memoria superiores a las esperables para la edad y nivel educativo del individuo, con un desempeño

autónomo en las AVD. Los beneficios que aportaron la aplicación de estos criterios fueron aumentar el conocimiento de esta etapa entre lo normal y lo patológico e intentar definir grupos de alto riesgo (“Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución”, s. f.). No obstante, en posteriores líneas de investigación, en las que se evaluó el rendimiento cognitivo general en esta etapa preclínica de la EA, se encontró que estos pacientes no solo se distinguen de los sujetos sanos por un rendimiento inferior en la memoria episódica, sino también en otras funciones cognitivas, como el lenguaje (Bartrés-Faz et al., 2001) o las praxis (Arnáiz & Almkvist, 2003). Los autores observaron que, aquellos pacientes con una alteración aislada de la memoria raramente progresaban a demencia después de un periodo de seguimiento de dos años, mientras que, en aquellos pacientes con al menos dos funciones cognitivas alteradas, especialmente memoria episódica y praxis constructiva, se observó una tasa de conversión del 48% (Bozoki et al., 2001). Estos resultados llevaron al equipo de Petersen a modificar la caracterización inicial del DCL proponiendo la existencia de tres tipos de DCL, cada uno de los cuales guardaría una relación más estrecha con una determinada evolución posterior: 1) DCL amnésico, 2) DCL difuso y 3) DCL focal no amnésico (Petersen et al., 2001). No obstante, dicha clasificación seguía respondiendo completamente a la gran heterogeneidad clínica encontrada. Por este motivo, en 2003, expertos internacionales de diversas disciplinas se reunieron en un simposio clave, y revisaron los criterios de Petersen con la intención de incluir el resto de dominios cognitivos en los criterios diagnósticos. Este conjunto de criterios es conocido como los “criterios Winblad” o la “revisión de la Clínica Mayo” (Winblad et al., 2004). Los criterios Winblad propusieron varios subtipos de DCL según la cantidad y el patrón de los dominios cognitivos afectados. El primer factor estaba definido por la presencia o ausencia de deterioro en la memoria. El segundo factor estaba definido por el deterioro en uno, o más de uno, dominio cognitivo. Los dominios no relacionados con la memoria incluían la atención, el lenguaje, la visuoespacial y la función ejecutiva. Estos criterios generaron 4 subtipos de DCL: 1) amnésico de dominio único (DCL-AU), 2) no amnésico de dominio único (DCL-NU), 3) amnésico multidominio (DCL-AM) y, 4) no amnésico multidominio (DCL-NM). En 2011, un grupo de trabajo fue convocado por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) para revisar los criterios diagnósticos para la EA y el DCL. El grupo propuso criterios clínicos fundamentales para el DCL, así como la incorporación de biomarcadores y de acumulación β amiloide en el caso del DCL debido a EA (Albert et al., 2011).

Mientras que los criterios de DCL de Petersen et al. (1997) y de la NIA-AA (Albert et al., 2011) se centraron en la EA, la taxonomía de Winblad et al. (2004) tuvo en cuenta una mayor heterogeneidad al proponer 4 fenotipos cognitivos. Este modelo resulta de gran utilidad clínica porque proporciona información pronóstica ya que, como se ha evidenciado científicamente, las personas con DCL amnésico (Fischer et al., 2007; Ravaglia et al., 2006) y DCL-AM (Bermejo-Pareja et al., 2016; Nordlund et al., 2010) tienen más probabilidades de progresar hacia la EA. En contraste, las personas con DCL relacionado con la enfermedad de Parkinson tienen más probabilidades de tener DCL-NU (Aarsland et al., 2010).

Bradfield (2023), en su reciente revisión sobre el diagnóstico del DCL (Bradfield, 2023) presenta un resumen integrado de todos los criterios descritos hasta la actualidad y que se detallan en la siguiente Tabla (Tabla 1).

Tabla 1.

Resumen de los criterios diagnósticos del DCL hasta la actualidad

(A) Existe deterioro cognitivo subjetivo, que puede manifestarse por cualquiera de los siguientes:
(i) La persona misma informa un declive en 1 o más dominios cognitivos con el tiempo (ii) Un informante informado, como un miembro de la familia o cuidador, nota un declive en 1 o más dominios cognitivos con el tiempo (iii) Un clínico, como un médico de familia, que ha conocido al individuo a lo largo del tiempo, nota un declive en 1 o más dominios cognitivos
(B) Existe deterioro cognitivo objetivo, que puede manifestarse por cualquiera de los siguientes:
(i) El rendimiento en instrumentos neuropsicológicos estandarizados ha disminuido con el tiempo (ii) El rendimiento en instrumentos neuropsicológicos estandarizados en un momento dado está por debajo de las expectativas en datos normativos ajustados por edad, educación y sexo (iii) El rendimiento en instrumentos cognitivos estandarizados (por ejemplo, examen cognitivo de Addenbrooke (ACE), escala de evaluación cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-COG), NUCOG) está por debajo de las expectativas (iv) El rendimiento en instrumentos cognitivos de detección (por ejemplo, MMSE, MoCA) está por debajo de las expectativas (v) El rendimiento en la evaluación cognitiva junto a la cama está por debajo de las expectativas.
(C) Existe una preservación relativa de las actividades de la vida diaria, de modo que el individuo mantiene la independencia funcional, aunque las tareas puedan completarse con más dificultad, requerir un mayor esfuerzo, tiempo adicional o el uso de estrategias compensatorias.
(D) El deterioro cognitivo no se explica por delirio o enfermedad psiquiátrica como trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo bipolar o esquizofrenia.

Nota. Extraído de *Criterios diagnósticos del DCL: Una revisión completa* (p. 102), por J. Bradfield, 2023, *Journal of Neuropsychology*. Recuperado de <https://www.jneuropsychology.com/>

Paralelamente, en la guía clínica DSM-IV no se hizo referencia específica al DCL, que quedó incluido en el diagnóstico de Trastorno Cognitivo No Especificado (American Psychiatric Association, 1994). El DSM-V incluyó el diagnóstico de Trastorno Neurocognitivo Mayor y Menor, el primero de los cuales se refiere a la demencia y el segundo, que se corresponde con el DCL (American Psychiatric Association, 2021).

1.2.2.2. Actualidad del diagnóstico

El estudio de los criterios para la identificación del DCL, nosología que se encuentra en constante evolución, nos permite avanzar en el conocimiento de los procesos cognitivos, tanto patológicos, como no patológicos, asociados al envejecimiento, facilitando así la determinación del pronóstico y la identificación de posibles tratamientos. El diagnóstico del

DCL es un diagnóstico de carácter clínico, que se establece mediante la recopilación de los antecedentes médicos del individuo, la entrevista a un informante de referencia, el examen neurológico y la evaluación psicométrica. Estos procesos permiten identificar el DCL, mediante la objetivación del DC, respecto a un nivel previo con la preservación relativa de las habilidades funcionales. Aunque el uso de biomarcadores, junto con la inteligencia artificial aplicada a LCR, pruebas de neuroimagen y sistemas *machine learning*, són cada vez más importantes para la detección precoz (Alex et al., 2025; Blanco et al., 2023), la caracterización clínica de la cognición sigue siendo esencial para el diagnóstico y debería emplearse en todos los entornos clínicos (Bradfield, 2023).

1.2.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados con el DCL incluyen menor nivel educativo, factores de riesgo vasculares como la diabetes y la hipertensión, el genotipo Apolipoproteína E (APOE) e4, la deficiencia de vitamina D y los trastornos respiratorios durante el sueño (Randhi et al., 2023; Yaffe et al., 2011). Los factores vasculares contribuyen significativamente al DC, y muchos individuos con DCL muestran evidencia patológica tanto de enfermedades neurodegenerativas como cerebrovasculares. Esta es una de las razones por las cuales se suele observar una gran heterogeneidad en la práctica clínica y dificultades en la caracterización y estimación del pronóstico.

Es importante destacar que varios de estos factores de riesgo son modificables. Por lo tanto, una adecuada estrategia de prevención y manejo debería involucrar la unificación de las definiciones del DCL, además de identificar y abordar estos factores de riesgo, con el objetivo de prevenir o ralentizar la progresión de la enfermedad (Jia et al., 2020). Especialmente porque, la detección y el control de los factores de riesgo tradicionales del accidente cerebrovascular (ACV) y la enfermedad cardiovascular (ECV) pueden ser efectivos en la prevención del DC, incluso en personas mayores (Gorelick et al., 2011).

1.2.4. Puntos clave

- El DCL es un estado intermedio entre envejecimiento normal y demencia. Afecta la memoria, la atención, el lenguaje y/o funciones ejecutivas sin influir en las AVD.
- La prevalencia del DCL varía según estudios y aumenta con la edad. En España, alcanza su punto máximo después de los 85 años.
- El curso del DCL es 45% estable, 15% revierte, 34% progresa a demencia (28% a EA).

- Existen diferencias en las definiciones y metodologías utilizadas. El DCL puede confundirse con efectos de medicamentos o condiciones médicas. Se ha identificado un estado previo (Pre-DCL).
- Los criterios diagnósticos han sufrido una gran evolución desde 1997 (Petersen), pasando por 2003 (Winblad), y por último, 2011 (NIA-AA), cuando se incorporan biomarcadores y neuroimagen.
- El diagnóstico del DCL se realiza a partir de historia clínica, entrevistas, evaluación neurológica y neuropsicológica.
- Los principales factores de riesgo son el bajo nivel educativo, la diabetes, hipertensión y enfermedades vasculares, el genotipo APOE e4 y deficiencia de vitamina D.
- La prevención debe centrarse en el control de los FRCV, ya que puede reducir el riesgo.
- Las Directrices futuras remarcan la importancia de estandarizar criterios y detectar factores modificables.

1.3. Deterioro Cognitivo Vascular

1.3.1. Definición

Tal y como se ha argumentado en líneas anteriores, a medida que las personas viven más tiempo, la carga del DC en la sociedad se vuelve cada vez más importante. Aunque la EA es la causa más comúnmente diagnosticada de disfunción cognitiva entre los ancianos, los factores vasculares también son importantes tanto como causas independientes como factores contribuyentes al DC. Existen desafíos al interpretar la literatura debido a cuestiones de nosología, criterios y medición, pero el concepto de las contribuciones vasculares al DC y la demencia es lo suficientemente importante como para merecer su estudio en profundidad (Gorelick et al., 2011)

El término Deterioro Cognitivo Vascular (DCV) fue introducido para describir el amplio espectro de los cambios cognitivos relacionados con el daño provocado por el impacto de los factores vasculares, incluyendo las lesiones cerebrales subclínicas, el infarto cerebral silente y el accidente cerebrovascular clínicamente evidente. Su diferenciación fue el resultado de la acumulación de evidencia científica de las últimas décadas sobre su importancia como causas independientes y contribuyentes al DC.

Clínicamente, el DCV puede manifestarse como DV (pura o combinada con EA) o como Deterioro Cognitivo Vascular-Sin Demencia (es decir, DCV-SD). Este término es el equivalente "vascular" del DCL, comúnmente utilizado para identificar a sujetos en la transición de la normalidad a la EA (Petersen et al., 1999). Hasta la fecha, todos los criterios diagnósticos para caracterizar síndromes cognitivos asociados con enfermedades vasculares deben basarse en dos factores: la demostración de la presencia de un déficit cognitivo mediante pruebas

neuropsicológicas e historial de accidente cerebrovascular clínico o presencia de enfermedad vascular por neuroimagen que sugiera un vínculo entre el trastorno cognitivo y la enfermedad vascular. Sin embargo, hay una variabilidad considerable en el enfoque de estos dos temas fundamentales. Para simplificar el diagnóstico, Gorelick et al. (2011) propusieron que el término DCV se usara para todas las formas de trastorno cognitivo asociadas con enfermedades cerebrovasculares, independientemente de la patogénesis (p.e., cardioembólica, aterosclerótica, isquémica, hemorrágica o genética) (Gorelick et al., 2011). En resumen, el DCV engloba todos los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad cerebrovascular, desde la demencia manifiesta hasta los déficits cognitivos leves pero que afectan, al menos, un dominio cognitivo.

1.3.2. Deterioro Cognitivo Vascular-Sin Demencia (DCV-SD)

El DCL como categoría nosológica ha mostrado una capacidad limitada para predecir su presentación y posterior progresión hacia la demencia. Dada esta limitación, algunos expertos, como Erkinjuntti y Gauthier han sugerido la necesidad de diferenciar el DCL del DC en pacientes con ECV (Erkinjuntti & Gauthier, 2009). Como respuesta a la posibilidad de que déficits cognitivos leves que impactan en diversas funciones cognitivas pueden ser causados por daño vascular, se propuso el término Deterioro Cognitivo Leve de origen vascular o Va-DCL (O'Brien et al., 2003) y el término Deterioro Cognitivo Vascular-Sin Demencia (DCV-SD); (Stephan et al., 2009).

1.3.2.1. Diagnóstico

La *American Heart Association* y la *American Stroke Association* desarrollaron los criterios diagnósticos del Va-DCL, los cuáles no incluyen el DC subjetivo como en el DCL, sino un declive en al menos un dominio cognitivo desde un punto de referencia previo (Gorelick et al., 2011). Estos criterios siguen el modelo de Winblad et al. (2004), que contempla cuatro niveles de DC, sea amnésico o no, y de uno o múltiples dominios, destacando la heterogeneidad del DC en las enfermedades cerebrovasculares (Winblad et al., 2004).

Los autores propusieron dos niveles de certeza clínica para el DCV: probable y posible. El Va-DCL "probable" requiere una relación temporal clara entre un evento vascular y los déficits cognitivos, o una relación entre la gravedad del DC y la patología cerebrovascular subcortical difusa, sin la existencia de antecedentes de déficits cognitivos gradualmente

progresivos. El Va-DCL "posible" se diagnostica con la evidencia de DC y de enfermedad cerebrovascular demostrada mediante pruebas de neuroimagen, pero puede incluir casos con características que complican la relación entre ambos, como la presencia de biomarcadores de EA o de la presencia de otras condiciones que puedan afectar la cognición. Además, añaden el Va-DCL Inestable, entidad correspondiente a la reversión de los síntomas (ver Tabla 2).

Tabla 2.

Criterios Clínicos para el diagnóstico del Va-DCL

Va-DCL:
1. VaDCL incluye los 4 subtipos propuestos para la clasificación del DCL: 1) amnésico, 2) amnésico más otros dominios, 3) no amnésico de un solo dominio y 4) no amnésico de múltiples dominios. 2. La clasificación de VaDCL debe basarse en pruebas cognitivas, y se deben evaluar un mínimo de 4 dominios cognitivos: 1) ejecutivo/atención, 2) memoria, 3) lenguaje y 4) funciones visoespaciales. La clasificación debe basarse en la suposición de un declive en la función cognitiva desde un punto de referencia anterior y un deterioro en al menos un dominio cognitivo. 3. Las actividades instrumentales de la vida diaria podrían estar normales o levemente afectadas, independientemente de la presencia de síntomas motores/sensoriales.
Va-DCL Probable:
1. Hay deterioro cognitivo y evidencia de imagen de enfermedad cerebrovascular y a. Existe una relación temporal clara entre un evento vascular (por ejemplo, accidente cerebrovascular clínico) y el inicio de déficits cognitivos, o b. Hay una relación clara entre la gravedad y el patrón del deterioro cognitivo y la presencia de patología cerebrovascular subcortical difusa (p.e., como en CADASIL). 2. No hay antecedentes de déficits cognitivos progresivamente progresivos antes o después del accidente cerebrovascular que sugieran la presencia de un trastorno neurodegenerativo no vascular.
Va-DCL Posible: Hay deterioro cognitivo y evidencia de imagen de enfermedad cerebrovascular pero:
1. No existe una relación clara (temporal, de gravedad o cognitiva) entre la enfermedad vascular (por ejemplo, infartos silenciosos, enfermedad de pequeños vasos subcorticales) y el inicio de déficits cognitivos. 2. No hay información suficiente para el diagnóstico de Va-DCL (p.e., los síntomas clínicos sugieren la presencia de enfermedad vascular, pero no hay estudios de TC/RM disponibles). 3. La severidad de la afasia impide una evaluación cognitiva adecuada. Sin embargo, los pacientes con evidencia documentada de función cognitiva normal (p.e., , evaluaciones cognitivas anuales) antes del evento clínico que causó la afasia podrían clasificarse como Va-DCL probable.

4. Hay evidencia de otras enfermedades neurodegenerativas o condiciones además de la enfermedad cerebrovascular que pueden afectar la cognición, como:

- a. Historial de otros trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, demencia con cuerpos de Lewy).
- b. La presencia de biología de la EA confirmada por biomarcadores (por ejemplo, PET, líquido cefalorraquídeo, ligandos de amiloide) o estudios genéticos (por ejemplo, mutación PS1).
- c. Historial de cáncer activo o trastornos psiquiátricos o metabólicos que pueden afectar la función cognitiva.

Va-DCL Inestable: Los sujetos con diagnóstico de Va-DCL probable o posible cuyos síntomas revierten a la normalidad deben clasificarse como "Va-DCL inestable".

Nota. DCL, deterioro cognitivo leve. CADASIL, arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; TC/RM, tomografía computarizada/resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; LCR, líquido cefalorraquídeo; y Va-DCL, deterioro cognitivo vascular leve. Adaptado y traducido de Gorelick et al. (2011), *Cerebro y enfermedades vasculares* (p. 238), por J. Gorelick, R. Smith, y A. Johnson, 2011, *Journal of Neurology*, 45(4). Copyright 2011 por *Journal of Neurology*.

A diferencia del DCL, que se asocia con la etapa previa a la EA, el DCV-SD se relaciona con un menor riesgo de progresión hacia la demencia y un curso menos acusado (Sharma & Callahan, 2021). Sin embargo, se necesita más investigación, ya que no siempre se observa este patrón y los cambios cognitivos pueden variar.

Por otro lado, la enfermedad cerebrovascular, ya sea con o sin accidentes cerebrovasculares clínicos, también puede estar vinculada con la depresión, lo que constituye un factor importante, con respecto al Va-DCL. Los comportamientos asociados con la depresión o los síntomas depresivos pueden tener un impacto negativo significativo en las AVD y en el rendimiento cognitivo de los pacientes. No obstante, ciertos síntomas pueden revertirse con tratamiento, lo que implica que podría existir un componente de "reversibilidad" en el Va-DCL (Ballard et al., 2000; Steffens et al., 2006). Además, en el contexto del Va-DCL, un elemento a considerar es la recuperación post-accidente cerebrovascular. Los pacientes evaluados poco después de un accidente cerebrovascular pueden mostrar DC, pero en algunos de ellos, la cognición puede mejorar como parte del proceso de recuperación del accidente cerebrovascular (Winovich et al., 2017).

1.3.3. Perfil cognitivo vascular

Respecto al perfil de DC de pacientes con DCV, algunos metaanálisis han demostrado la presencia de déficits de rendimiento en múltiples dominios cognitivos con gran heterogeneidad y resultados contradictorios.

Estudios epidemiológicos, como los de Breteler et al. (1994), mostraron déficits ejecutivos en personas con patología vascular subcortical (Breteler et al., 1994), llevando inicialmente a la recomendación de que el DCV-SD se caracterizara por déficits en las funciones ejecutivas (O'Brien et al., 2003), asociados con las conexiones fronto-corticales deterioradas en pacientes cardiovasculares, en lugar de estar exclusivamente relacionado con la memoria, como podría verse típicamente en la EA (Petersen, 2004). Otras investigaciones más recientes, han corroborado este hecho demostrando un peor rendimiento en funciones ejecutivas de los pacientes con enfermedad vascular (Mallorquí-Bagué et al., 2018; Palta et al., 2014), específicamente en flexibilidad cognitiva (Sadanand et al., 2016), memoria de trabajo (Mansur et al., 2018) y velocidad de procesamiento (Mansur et al., 2018; Palta et al., 2014). No obstante, el avance en la investigación ha revelado que los sujetos con DCV pueden experimentar un deterioro más extenso, que puede abarcar déficits en otras funciones cognitivas. Otros dominios que se han encontrado alterados son el control motor voluntario (Palta et al., 2014), la memoria episódica y, la memoria verbal y visual (Palta et al., 2014; Sadanand et al., 2016). Aun así, en la actualidad, estas asociaciones siguen siendo poco claras y los expertos están evidenciando la existencia de superposición entre los perfiles cognitivos de DV, DCL y EA (Libon et al., 2020).

1.3.4. Puntos clave

- El DCV es un trastorno cognitivo asociado a enfermedades cerebrovasculares (infartos, lesiones subclínicas, ACV). Incluye DV y DCV-SD.
- Su diagnóstico está basado en pruebas cognitivas y neuroimagen.
- Se clasifica en Probable, relación clara con un evento vascular. Posible, evidencia vascular, pero sin conexión directa. Inestable, síntomas reversibles.
- El DCV presenta menor riesgo de demencia que el DCL, puede mejorar con tratamiento (cardiopatías, depresión, recuperación post-ACV), y afecta principalmente funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y memoria.
- Existe una superposición entre los perfiles de deterioro de la DV, la EA y el DCL.

1.4. Enfermedades Cardiovasculares (ECV)

1.4.1. Definición

Las ECV constituyen un amplio espectro de trastornos que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Entre estos trastornos se encuentran la cardiopatía coronaria, que afecta a los vasos sanguíneos del corazón; las enfermedades cerebrovasculares, que afectan a los vasos cerebrales; y las arteriopatías periféricas, que comprometen la circulación en brazos y piernas. Además, se incluyen la cardiopatía reumática -resultado de fiebre reumática-, las cardiopatías congénitas -presentes desde el nacimiento-, y las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares, que son coágulos de sangre que pueden llegar a los vasos del corazón y pulmones. Los ataques cardíacos y los ACV son eventos agudos comúnmente causados por obstrucciones que limitan el flujo sanguíneo hacia el corazón o el cerebro, principalmente debido a acumulaciones de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos. Además, los ACV también pueden originarse por hemorragias o coágulos en los vasos cerebrales. Las principales causas de las ECV, incluyen la combinación de factores de riesgo tales como las dietas poco saludables, el sedentarismo, el consumo de tabaco y/o el abuso del alcohol. Estos comportamientos de riesgo pueden conducir a condiciones como la hipertensión arterial, la diabetes (hiperglucemia), los niveles elevados de lípidos en sangre (hiperlipidemia) y el exceso de peso o la obesidad, aumentando significativamente la probabilidad de experimentar ataques cardíacos, ACV, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones.

1.4.2. Problemática actual

Es importante destacar que las ECV son la principal causa de mortalidad mundial y de reducción de la calidad de vida, tanto en hombres como en mujeres (Mc Namara et al., 2019). Los datos sugieren que solo en 2022, las ECV causaron aproximadamente 19.8 millones de muertes en todo el mundo, un aumento desde alrededor de 12.4 millones en 1990, lo que corresponde a 396 millones de años de vida perdidos y 44.9 millones de años vividos con discapacidad (Mensah et al., 2023). En los Gráficos 2 y 3 se detalla la carga global de la ECV y sus factores de riesgo en el mundo, datos recopilados desde 1990 hasta 2022.

Gráfico 2.

Carga de enfermedad cardiovascular en el mundo

Cardiovascular Disease in all Regions FINDINGS FROM THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY

Summary: Age-standardized CVD mortality rates by region ranged from 73.6 per 100,000 in High-income Asia Pacific to 432.3 per 100,000 in Eastern Europe in 2022. Global CVD mortality decreased by 34.9% from 1990 to 2022. Ischemic heart disease had the highest global age-standardized DALYs of all diseases at 2,275.9 per 100,000. Intracerebral hemorrhage and ischemic stroke were the next highest CVD causes for age-standardized DALYs. Age-standardized CVD prevalence ranged from 5,881.0 per 100,000 in South Asia to 11,342.6 per 100,000 in Central Asia. High systolic blood pressure accounted for the largest number of attributable age-standardized CVD DALYs at 2,564.9 per 100,000 globally. Of all risks, household air pollution from solid fuels had the largest change in attributable age-standardized DALYs from 1990 to 2022 with a 65.1% decrease.

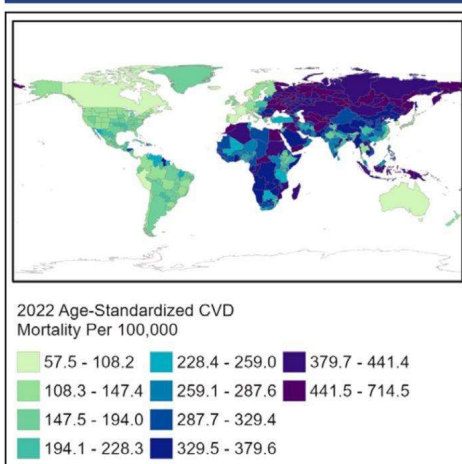


Figure 1. Global map of 2022 age-standardized cardiovascular disease mortality rate per 100,000 with quantile classification

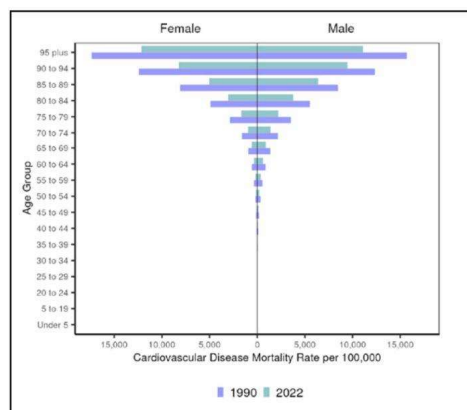


Figure 2. Global cardiovascular disease mortality rate per 100,000 by age and sex in 1990 vs. 2022

Cardiovascular Disease Type	Prevalent Cases (Count)	Deaths (Count)	Prevalence (Rate)	Deaths (Rate)	Disability-Adjusted Life Years (DALYs, Rate)
Rheumatic heart disease	46,358,651	386,947	575.5	4.5	162.5
Ischemic heart disease	315,390,626	9,239,181	3,610.2	108.8	2,275.9
Ischemic stroke	86,661,746	3,542,299	994.5	42.3	819.5
Intracerebral hemorrhage	20,509,587	3,428,876	237.9	39.4	923.8
Subarachnoid hemorrhage	9,281,913	344,872	107.2	4.0	120.7
Hypertensive heart disease	13,052,641	1,353,074	150.9	16.1	292.7
Non-rheumatic calcific aortic valve disease	13,551,699	146,199	156.6	1.8	26.8
Non-rheumatic degenerative mitral valve disease	15,592,046	37,843	177.9	0.5	11.1
Other non-rheumatic valve diseases	12,130	2,033	0.1	<0.1	0.6
Myocarditis	625,129	26,702	7.8	0.3	11.8
Alcoholic cardiomyopathy	554,214	62,661	6.3	0.7	24.6
Other cardiomyopathy	4,715,332	295,751	58.7	3.5	99.3
Pulmonary arterial hypertension	193,710	20,561	2.3	0.2	7.4
Atrial fibrillation and flutter	55,414,434	362,381	637.5	4.5	102.9
Aortic aneurysm	Not estimated	153,118	Not estimated	1.8	34.6
Lower extremity peripheral arterial disease	105,980,247	73,928	1,213.3	0.9	19.6
Endocarditis	438,374	82,402	5.4	1.0	25.8
Other cardiovascular and circulatory diseases	86,722,785	221,797	1,006.1	2.6	118.8

Table 1. Global cardiovascular disease in 2022: counts and age-standardized rates per 100,000. Results, uncertainty intervals, and methods available online.

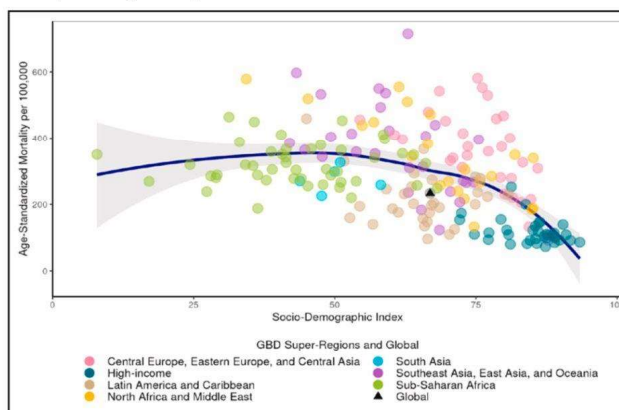


Figure 3. Age-standardized cardiovascular disease mortality rate per 100,000 by country (circle) in 2022 by socio-demographic index (0-100), a composite indicator of fertility, income, and education. Global estimate indicated by a triangle, loess line in blue with shaded 95% uncertainty interval.

Nota. Carga global de enfermedad cardiovascular de 1990 a 2022. Tasas de mortalidad estandarizada, mortalidad global y años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por edad. Tomado de Mensah et al. (2023), *Global Cardiovascular Disease Statistics* (p. 214), por A. Mensah, M. Lee, y J. Davis, 2023, *The Lancet*, 42(7). Copyright 2023 por *The Lancet*.

Gráfico 3.

Años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por edad de las ECV por país.

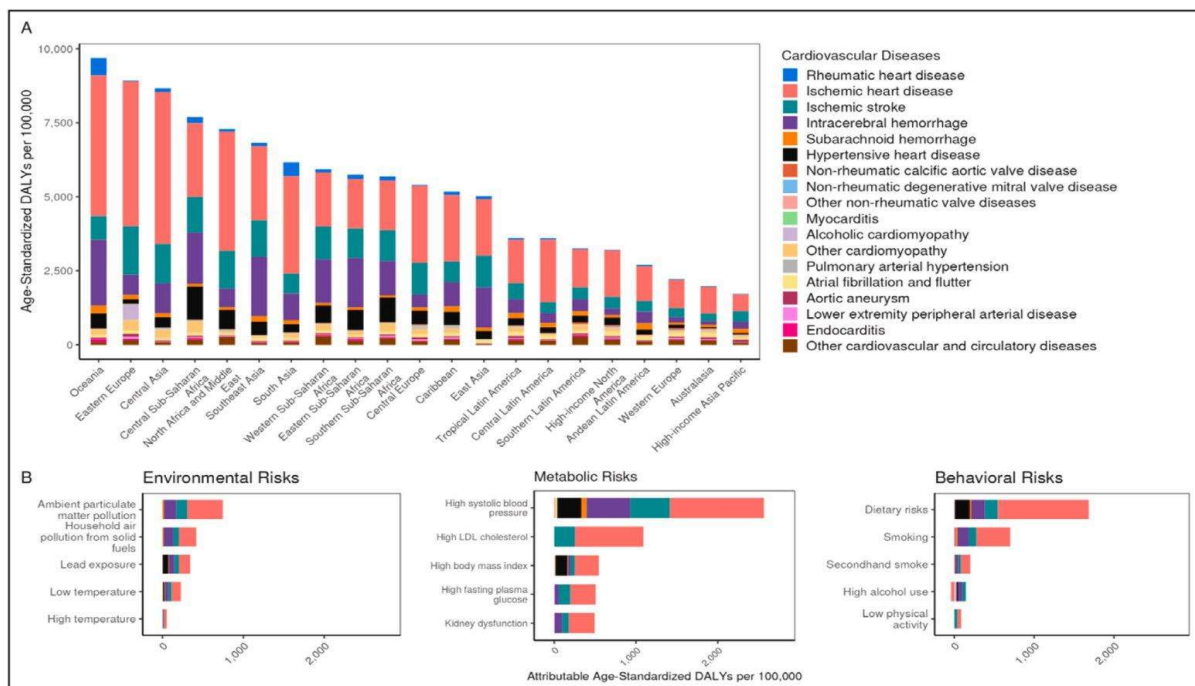


Figure 4. Age-standardized disability-adjusted life years (DALYs) per 100,000 in 2022 for (A) cardiovascular diseases by region and (B) burden attributable to selected risk factors, globally, compared to the theoretical minimum risk exposure level

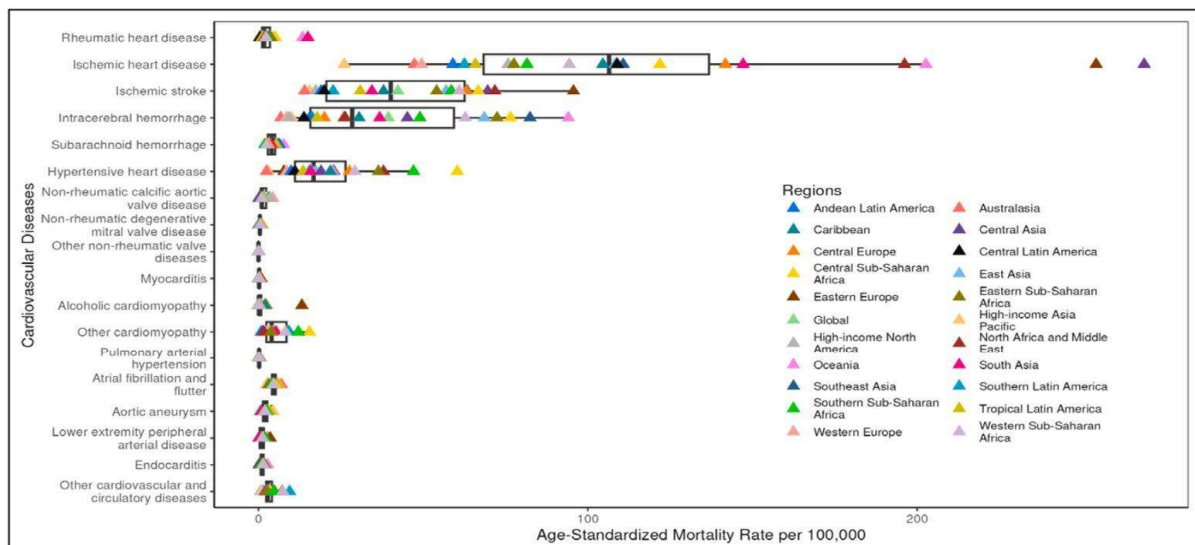


Figure 5. Age-standardized mortality rate per 100,000 for cardiovascular diseases in 2022 by cause of death and region. Boxplot shows first quartile, median, and third quartile of mortality range.

Institute for Health Metrics and Evaluation - National Heart, Lung, and Blood Institute - American College of Cardiology Foundation
Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration
Data from Global Burden of Disease Study, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington
www.healthdata.org/gbd

Nota. Extraído de Mensah et al. (2023), *Global Cardiovascular Disease Statistics* (p. 220), por A. Mensah, M. Lee, y J. Davis, 2023, *The Lancet*, 42(7). Copyright 2023 por *The Lancet*.

El incremento en la carga global que supone las ECV oculta variaciones considerables en tendencias y en epidemiología para diferentes regiones del mundo. Las regiones

desarrolladas como Europa Occidental, América del Norte y Australia/Nueva Zelanda se consideran en la cuarta etapa (avanzada), de lo que se conoce como "transición epidemiológica" de la carga de salud. Desde un punto de vista cardiovascular, la transición epidemiológica (2-3 últimas décadas), supone que las sociedades desarrolladas disminuyan sus tasas de mortalidad cardiovascular, mientras que en economías emergentes, esta tasa haya disminuido sólo ligeramente, o incluso haya aumentado (Jagannathan et al., 2019), efecto atribuible a varios aspectos del desarrollo social y económico. Así, los países desarrollados implementan sistemas para prevenir y tratar mejor las condiciones cardiovasculares, como p.e., intervenciones preventivas y para el manejo óptimo de la diabetes, la presión arterial y la dislipidemia; tratamientos para prevenir la muerte durante una manifestación aguda de la enfermedad (especialmente el ACV o el infarto de miocardio); y/o la disponibilidad de medicamentos e intervenciones médicas que prolongan la esperanza de vida una vez que se manifiestan (Wirtz et al., 2016). Asimismo, en los países en vías de desarrollo, las variaciones son mediadas por los cambios en el estilo de vida y por el aumento en la esperanza de vida (Yusuf et al., 2004).

No obstante, aunque las tasas de mortalidad por ECV, han disminuido significativamente en los últimos 30-40 años en países desarrollados, lo que podría haber generado una percepción de que el problema está resuelto, dicha tendencia a la baja se ha estancado recientemente. El envejecimiento de la población, el aumento de la obesidad, la diabetes, las afecciones relacionadas como la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, además de las grandes brechas en la evidencia sobre el tratamiento de factores como la hipertensión y el colesterol alto (Egan et al., 2014), han neutralizado los avances en otras áreas (Capewell & O'Flaherty, 2008).

Mc Namara, Alzubaini & Jackson (2019) proponen dos enfoques generales para reducir la carga en salud de las ECV que pueden operar en conjunto entre sí. El primero es aplicar medidas a nivel comunitario con el objetivo de fomentar cambios hacia hábitos más saludables en toda la población. Estas iniciativas, que algunos gobiernos políticos ya están aplicando (p.e., España), incluyen iniciativas como impuestos a las bebidas azucaradas o al tabaco, publicidad de salud o habilitar opciones de transporte activo como carriles para bicicletas en comunidades locales. El segundo enfoque, implica que los profesionales de la salud que trabajan en entornos clínicos, se centren en identificar y trabajar con individuos de alto riesgo para prevenir o manejar los FRCV y sus complicaciones. En primera instancia, esto

implica un cribado activo para el riesgo de enfermedad para que cualquier riesgo elevado pueda ser abordado tempranamente. Además, implica facilitar la intervención, la prevención y el manejo en atención primaria que principalmente debería dotar del apoyo para la modificación del estilo de vida y, cuando sea apropiado, indicar el uso de medicamentos (Mc Namara et al., 2019).

1.4.3. Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)

1.4.3.1. Definición

Los FRCV se dividen en dos categorías: principales y secundarios. Los FRCV principales son factores cuya intervención en el riesgo de sufrir ECV se ha comprobado. Los FRCV secundarios pueden elevar el riesgo de sufrir estas enfermedades. Algunos FRCV pueden cambiarse, tratarse o modificarse y otros no. Pero el control del mayor número posible de factores, mediante cambios en el estilo de vida y/o medicamentos, puede reducir el riesgo cardiovascular.

Los FRCV principales incluyen la diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, la obesidad, la inactividad física, los antecedentes familiares, la edad y género. FRCV secundarios o contribuyentes son el consumo de alcohol, el estrés y las hormonas sexuales. Es importante destacar la gran interrelación e influencia de estos factores, entre sí, provocando que la presencia de varios de ellos aumente significativamente el riesgo de ECV.

1.4.3.2. Prevalencia

Al igual que en otros países desarrollados en todo el mundo, en España, la ECV es la principal causa de mortalidad, representando el 32% de todas las muertes en el país ([“EAPC country of the month - Spain”, s.f.](#)). Estudios de prevalencia han demostrado que el 31% de la población española sufre del Síndrome Metabólico (SM) que agrupa un conjunto de principales FRCV como obesidad abdominal, dislipidemia, elevación de azúcar en sangre y presión arterial alta, entre otros (World Health Organization, s. f.).

Resultados de un análisis conjunto de 11 estudios mostraron que casi la mitad de la población española (de 34 a 74 años) tiene presión arterial alta y colesterol elevado, un tercio se reveló como fumadores activos, y aproximadamente una décima parte de la población estudiada tiene diagnóstico de Diabetes Tipo 2 (DT2); (Grau et al., 2011). Durante las últimas

tres décadas, ha habido una tendencia creciente a nivel mundial en la prevalencia de la obesidad y la diabetes mellitus, especialmente de la DT2 (Farag & Gaballa, 2011; Finucane et al., 2011; Grau et al., 2011). Además, el envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza de vida han impulsado la investigación para identificar factores clave de declive físico y cognitivo, incluyendo aspectos modificables del estilo de vida y promoviendo intervenciones no farmacológicas asequibles como prioridades de salud pública (Hughes & Ganguli, 2009).

1.4.3.3. Diabetes tipo 2

1.4.3.3.1. Definición

La diabetes es una enfermedad no transmisible caracterizada por la presencia de niveles elevados de glucosa en la sangre. La DT2 constituye la variante más prevalente de la diabetes. Esta enfermedad surge cuando el organismo enfrenta dificultades para utilizar adecuadamente la insulina, una hormona esencial para el traslado de la glucosa desde el torrente sanguíneo hacia las células, donde se emplea como energía. La insulina es producida por las células beta situadas en el páncreas, un órgano localizado detrás y debajo del estómago. La incapacidad para gestionar correctamente la glucosa en la sangre puede derivar en diversos problemas de salud a largo plazo.

En la DT2, las células del cuerpo, específicamente los adipocitos (células grasas), hepatocitos (células del hígado) y células musculares, no reaccionan adecuadamente a la insulina, un fenómeno conocido como resistencia a la insulina. Como consecuencia, la glucosa no es capaz de ingresar en estas células para ser utilizada como fuente de energía, lo que resulta en la acumulación de altos niveles de azúcar en la sangre, conocido como hiperglucemia. Este exceso de glucosa en la sangre impide que el cuerpo la emplee efectivamente como energía, conduciendo a los síntomas agudos característicos de hiperglucemia (p.e., fatiga, sensación de hambre o sed, infección renal, entre otras). Generalmente, el desarrollo de la DT2 es gradual y sus consecuencias puede que no se empiecen a notar hasta pasados ciertos años de evolución. Es común que las personas diagnosticadas con esta condición presenten sobrepeso u obesidad, ya que el exceso de grasa dificulta el uso adecuado de la insulina por parte del organismo. No obstante, también puede

manifestarse en individuos que no presentan exceso de peso, especialmente en personas mayores.

Los factores genéticos y los antecedentes familiares tienen un rol significativo en la aparición de la DT2. El sedentarismo, una dieta inadecuada y el exceso de peso, especialmente alrededor de la cintura, incrementan el riesgo de desarrollar esta enfermedad (Schnurr et al., 2020).

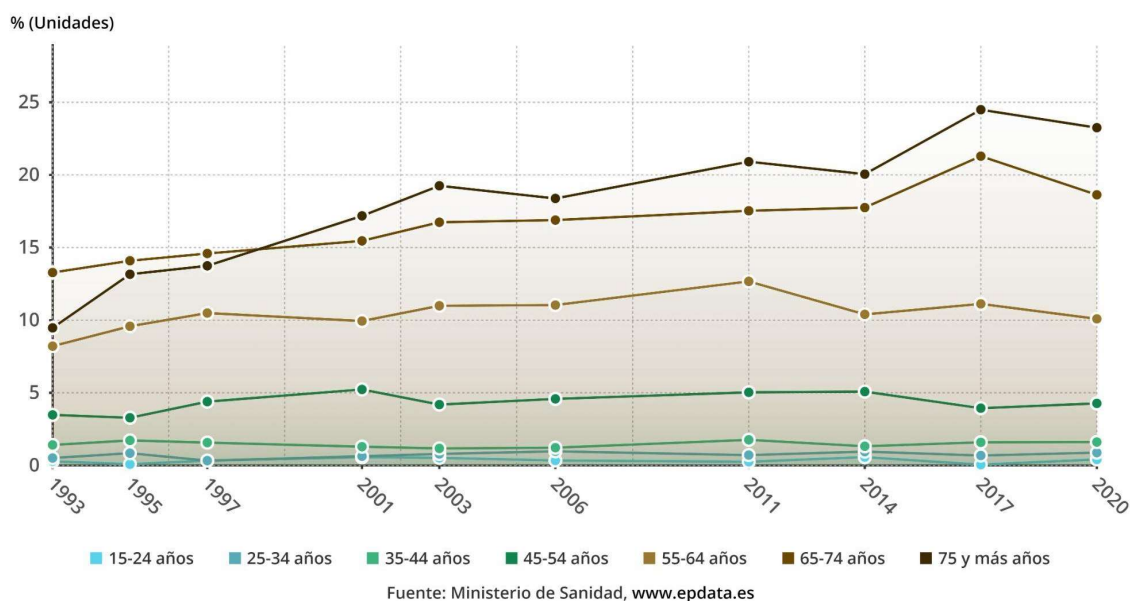
1.4.3.3.2. Prevalencia

La diabetes está entre las 10 causas de muerte más comunes a nivel mundial. La creciente prevalencia de la DT2 se presenta como una preocupación significativa para la salud pública en el siglo XXI. Facilitado por factores como el envejecimiento de la población, el desarrollo económico y las transiciones de estilo de vida que han contribuido a este incremento. El gran número de personas afectadas por la DT2 plantea desafíos para los sistemas de salud en la gestión de esta enfermedad crónica compleja. En la actualidad, existe gran heterogeneidad afectando a poblaciones diversas, que abarcan diferentes antecedentes socioeconómicos, grupos de edad y composiciones corporales (Gregg et al., 2016).

Según las proyecciones, entre 2017 y 2045, se espera que el número global de adultos, mayores de 65 años con DT2, se eleve de 122 millones a 253 millones (Cho et al., 2018). En España, la prevalencia de DT2 entre adultos mayores oscila entre el 16.7% en el grupo de edad de 65 a 74 años y el 19.3% entre aquellos mayores de 74 años (López Rey & Docampo García, 2018). Los datos existentes corroboran una correlación bien establecida entre el avance de la edad y la DT2 ya que, desde 1993, durante todos los años, ha crecido su porcentaje en personas de más de 65 años. Además, el ascenso más brusco ha sido a partir de los 75 años (Gráfico 4).

Gráfico 4.

Evolución de la población con diabetes por grupos de edad



Nota. Tomado de "Bases de datos y gráficas" (Agencia Europa Press, 23 de febrero de 2024), de <https://www.epdata.es/>

El patrón temporal del impacto de la DT2 revela notables diferencias de género. Actualmente, los hombres presentan una mayor prevalencia de esta enfermedad, marcando un cambio significativo en la distribución por sexo en comparación con períodos anteriores a 2006, en los que las encuestas recogían una mayor prevalencia en mujeres ("Bases de datos y gráficas de la Agencia Europa Press", s. f.).

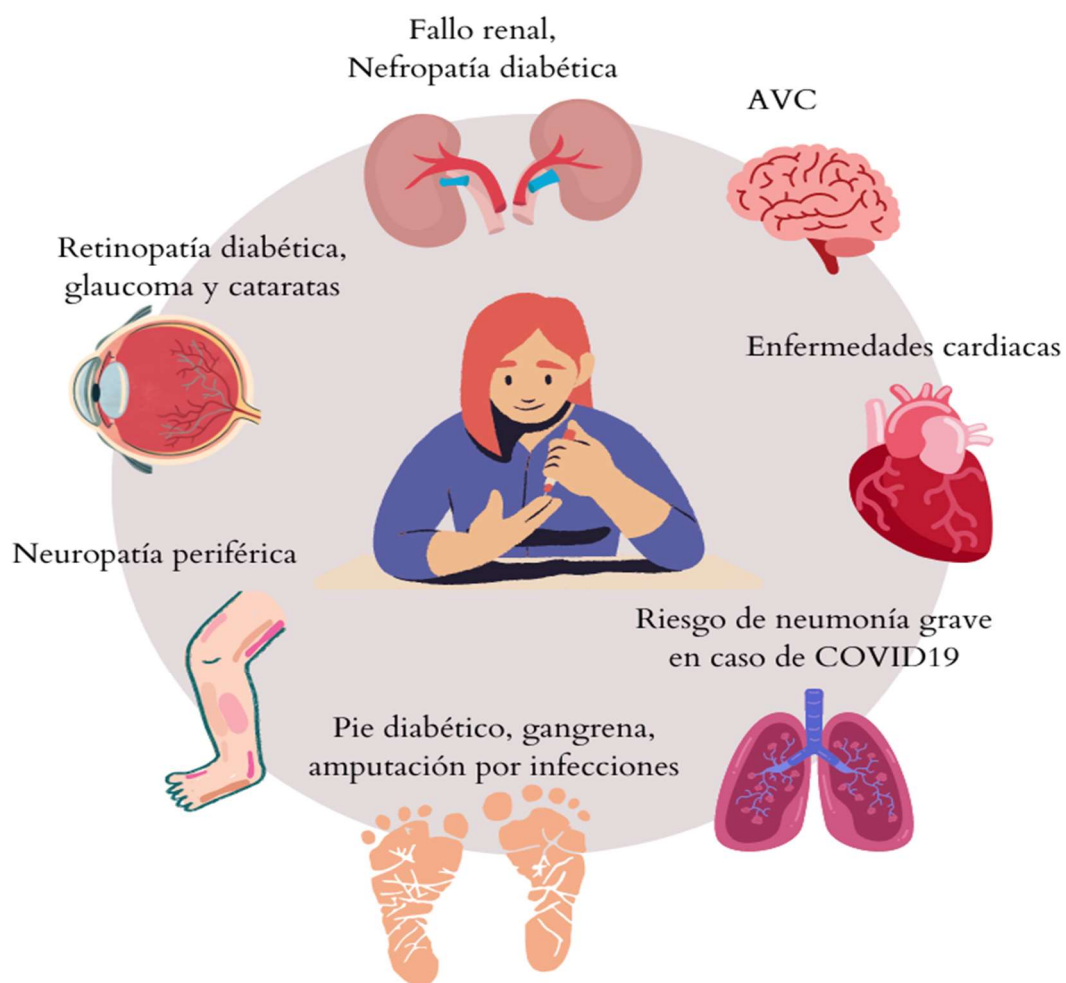
1.4.3.3.3. Complicaciones asociadas y comorbilidades

Las complicaciones crónicas se desarrollan debido al efecto de la enfermedad a lo largo del tiempo, como resultado del control deficiente del azúcar en la sangre, afectando a varios órganos del cuerpo. La diabetes aumenta significativamente el riesgo de diversas enfermedades que en muchas ocasiones llevan a los pacientes a caer en una situación de dependencia debido a la gravedad de éstas. No es poco frecuente que los pacientes crónicos presenten visión borrosa y ceguera, debido al daño a los vasos sanguíneos de la retina (retinopatía diabética) o, que debido la pobre circulación de la sangre y a la ulceración de los pies deban amputarse o, que el daño a los riñones que puede conducir a insuficiencia renal crónica, necesidad de diálisis o trasplante (nefropatía diabética). Las complicaciones de la diabetes tradicionalmente se dividen en dos categorías: microvasculares (esto incluye:

retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (esto incluye: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedades vasculares periféricas). Más allá de estas, la diabetes también afecta otros sistemas, incluyendo musculoesquelético, hepático, digestivo, cognitivo y de salud mental. Cada vez más, la diabetes se asocia con diversos tipos de cáncer (Tsilidis et al., 2015); (Figura 1).

Figura 1.

Complicaciones causadas por la DT2



Nota. Elaboración propia.

Las complicaciones son los problemas de salud causados directamente por la DT2, mientras que, las comorbilidades son las enfermedades adicionales que pueden existir junto con la enfermedad. Por ejemplo, una persona con DT2 puede tener hipertensión arterial como comorbilidad; ambas condiciones pueden existir de manera independiente, pero juntas complican el manejo de cada una. Los estudios han mostrado consistentemente conexiones

significativas entre la DT2 y una amplia gama de comorbilidades, lo que lleva a condiciones potencialmente graves, afectando significativamente al tratamiento de la enfermedad y, como resultado, disminuyendo la calidad de vida del paciente. Las principales comorbilidades de la DT2 son las complicaciones macrovasculares y microvasculares, hipertensión, sobrepeso/obesidad, hiperlipidemia, discapacidad funcional, trastornos afectivos, apnea obstructiva del sueño y el DC (Heald et al., 2023; Tampi, 2023). Además, la esperanza de vida prolongada como resultado de los tratamientos para la DT2 ha contribuido a un aumento en la multimorbilidad ya que, hasta el 40% de los adultos mayores con DT2 se ven afectados por cuatro o más de estas condiciones comórbidas (Wolff et al., 2002).

El panorama cambiante de las complicaciones de la diabetes ha suscitado un interés significativo en relación al enfoque necesario para su abordaje. En primer lugar, los países de altos ingresos han presenciado reducciones sustanciales en las complicaciones clásicas durante las últimas dos décadas. Estas incluyen infarto de miocardio, ACV, amputaciones y mortalidad. Notablemente, las complicaciones macrovasculares han disminuido significativamente entre los adultos mayores de 65 años. Como resultado, una mayor proporción de las complicaciones totales ahora ocurre entre adultos de 45 a 64 años. Las tasas de enfermedad renal persisten, y la DT2 relacionada con la obesidad a menudo afecta a jóvenes y adultos menores de 45 años.

1.4.3.3.4. Estado actual del manejo de la DT2 y tratamiento en adultos mayores

La combinación de disminución de la mortalidad y aumento de la prevalencia, ha llevado a una mayor cantidad de años promedio vividos con DT2, potencialmente diversificando los patrones de morbilidad. Los adultos jóvenes con DT2 generalmente han visto mejoras en el cuidado y la reducción de riesgos en comparación con otros grupos de edad (Gregg et al., 2016).

En adultos mayores, el manejo de la diabetes requiere tener en cuenta las necesidades y desafíos únicos que enfrenta esta población. Los adultos mayores con DT2 enfrentan mayores riesgos de morbilidad, comorbilidades, y mortalidad, así como mayor riesgo de polifarmacia, pérdida funcional y síndromes geriátricos como, incontinencia urinaria, deterioro de la movilidad, caídas, dolor persistente, DC y depresión. Es esencial realizar pruebas de detección de DC y demencia en la evaluación inicial y de manera regular, por su

mayor riesgo de padecerlas y para determinar la capacidad del paciente para manejar su enfermedad y ajustar el tratamiento adecuadamente (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024). El cuidado individualizado, la toma de decisiones compartida y un enfoque holístico son esenciales para optimizar el manejo de la diabetes en adultos mayores. Igual de importante será realizar un cribado regular para la prediabetes y diabetes para detectar cualquier cambio temprano e implementar intervenciones adecuadas (Meneilly et al., 2018). Según la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* (LeRoith et al., 2019), algunos de los aspectos clave son los siguientes:

- **Objetivos de tratamiento individualizados:**

Dada la heterogeneidad del estado de salud entre los individuos mayores con diabetes, la toma de decisiones compartida es esencial. Los proveedores de atención médica deben personalizar los objetivos de tratamiento basándose en la condición de salud general del paciente. Los adultos mayores enfrentan complicaciones como sarcopenia, fragilidad y disfunción cognitiva, que pueden impactar la adherencia a la medicación, el riesgo de hipoglucemia, caídas y actividades de la vida diaria. Resultará esencial, por tanto, seguir recomendaciones basadas en evidencia para el control glucémico, hiperlipidemia y manejo de la hipertensión en pacientes mayores.

- **Modificaciones del estilo de vida:**

Muchos adultos mayores con DT2 pueden manejar efectivamente sus niveles de glucosa en sangre únicamente con dieta sana y ejercicio regular. Los profesionales de la salud deberán centrarse en la intervención para el cambio de hábitos del paciente fomentando una dieta equilibrada y la adopción de actividad física regular. Será crucial también, ya que hábitos sanos conllevan además a la reducción de peso lo que puede mejorar a su vez el control glucémico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes mayores con DT2 eventualmente requieren medicación.

- **Terapia farmacológica:**

La Metformina es el agente de primera línea para adultos mayores con DT2. Ayuda a mejorar la sensibilidad a la insulina y a reducir la producción de glucosa en el hígado. Las Tiazolidinedionas deben usarse con precaución, especialmente en aquellos en riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, osteoporosis, caídas, fracturas o edema macular. Las terapias basadas en incretina son medicamentos que mejoran la secreción de insulina y suprimen la liberación de glucagón. Los inhibidores de SGLT2 (cotransportador de sodio-

glucosa 2) promueven la excreción de glucosa en la orina. Por último, algunos pacientes mayores pueden requerir tratamiento con insulina para lograr un control glucémico óptimo. La instrucción que los agentes de salud deben proporcionar a los pacientes sobre el manejo de la insulina es fundamental para garantizar un tratamiento efectivo y seguro. Los pacientes deben aprender a monitorear sus niveles de glucosa en sangre de manera regular y a interpretar los resultados para ajustar las dosis de insulina según sea necesario. En los últimos años, se han producido avances significativos en la tecnología de las bombas de insulina que han ayudado a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Los nuevos modelos tienen funciones que incluyen la integración con los monitores continuos de glucosa, que permiten un ajuste manual flexible de la dosis de insulina, así como una administración de insulina controlada por algoritmos automatizados como parte de un sistema de circuito cerrado (Zhang et al., 2021). Estos avances son especialmente beneficiosos para los pacientes mayores, quienes pueden tener dificultades con la destreza manual o la visión, dificultades comunes en esta población.

- Comorbilidades e insuficiencia renal:

Dada la elevada comorbilidad que existe en la DT2 en adultos mayores, abordar las comorbilidades comunes es crucial. La insuficiencia renal afecta la farmacocinética y la farmacodinámica de agentes específicos. Así como, considerar la enfermedad cardíaca concomitante y otras condiciones relevantes al elegir opciones de tratamiento.

1.4.3.4. Hipercolesterolemia

La OMS ha señalado que el aumento del colesterol en sangre (hipercolesterolemia) está vinculado a enfermedades coronarias, siendo responsable de más de 4 millones de muertes al año (“Noncommunicable Diseases: Risk Factors”, s. f.). Más del 80% de las personas que fallecen por enfermedad arterial coronaria tienen más de 65 años, lo cual está directamente relacionado con el envejecimiento de la población y con el aumento significativo del riesgo a medida que la edad avanza. Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran el tabaquismo, la hipertensión arterial, la alteración de los niveles de lípidos en sangre y la diabetes (Ajufo & Rader, 2016) .

La relación entre niveles elevados de colesterol y un mayor riesgo cardiovascular no es tan evidente en personas de edad avanzada. En primer lugar, los factores de riesgo y los algoritmos de predicción son menos precisos para calcular el riesgo real en personas mayores

de 65 años. Además, se debe considerar el costo de los medicamentos, el aumento de la esperanza de vida y la complejidad de tratar a pacientes con múltiples condiciones médicas, lo que conlleva el riesgo de interacciones entre medicamentos y posibles efectos adversos (Anderson et al., 2015). En el caso de adultos mayores, tener niveles elevados de colesterol está relacionado con una mejor supervivencia, aunque los mecanismos que hay detrás de esta conexión son desconocidos. Esto podría considerarse como un indicador de envejecimiento exitoso o robustez, asociado con una mejor nutrición, menos enfermedades y menor fragilidad. Este fenómeno, conocido como epidemiología inversa, también se ha observado con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial y la obesidad en personas mayores.

Cuando se trata de abordar la hipercolesterolemia en adultos mayores, la decisión de realizar pruebas y llevar a cabo tratamientos debe ser personalizada. Esto implica considerar tanto la edad cronológica como el estado fisiológico, teniendo en cuenta la funcionalidad general de la persona.

1.4.3.5. Obesidad

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que está influenciada por factores fisiológicos, psicológicos, ambientales, socioeconómicos y genéticos (Wright & Aronne, 2012). La prevalencia de la obesidad ha aumentado de manera constante en las últimas décadas y actualmente se encuentra en niveles sin precedentes. El creciente aumento global de la obesidad, también conocido como "globesidad", representa uno de los desafíos más graves para la salud pública en las sociedades y los sistemas de atención médica. Según las estimaciones de la OMS, más de 1 000 millones de personas vivían con obesidad en 2022, lo que representa aproximadamente una de cada ocho personas en el planeta (NCD Risk Factor Collaboration [NCD-RisC], 2024; "One in Eight People Are Now Living with Obesity", s. f.). Además, se estima que en ese mismo año el 43% de los adultos presentaban sobrepeso. Estos datos actualizan las cifras previamente reportadas, que indicaban que más de 650 millones de adultos de 18 años en adelante vivían con obesidad (Haththotuwa et al., 2020). En reconocimiento a esta escalada en el aumento de la prevalencia de la obesidad en todo el mundo, en 1997 la OMS la declaró como una epidemia (World Health Organization, 2000). Según el Instituto Nacional de Estadística (2022), en España un 15.2% de hombres y un 12.6% de mujeres padecen obesidad, aún más frecuente en las personas mayores, alcanzando un

18% en el grupo de edad de 65 años y más. En los grupos de edad de 35 a 74 años sigue siendo superior el porcentaje de hombres que la padecen.

Como resultado, la obesidad representa una amenaza importante para la salud pública global y nacional en términos de prevalencia y carga económica tanto para el individuo como para las familias y los países. Los costes directos atribuibles a la obesidad, provenientes de gastos médicos (como honorarios médicos y pruebas clínicas) y no médicos (como los efectos en la vida familiar y la estigmatización social del individuo y la familia, entre otros), fueron un 42.7% más altos en comparación con los adultos de peso normativo. Además, debido al elevado número de problemas de salud y de movilidad asociados, la obesidad también impone costes en forma de pérdida de productividad y crecimiento económico no realizado debido a días de trabajo perdidos, menor productividad en el trabajo, mortalidad y discapacidad permanente. También están presentes los costos intangibles, como la calidad de vida de la persona, incluida su vida social (Tremmel et al., 2017). Esto significa que el costo de la obesidad cada año en la Unión Europea es de más de 70 mil millones de euros, según las estimaciones de la OMS sobre el gasto en obesidad, que representa del 2% al 8% del gasto nacional total en los 53 países europeos, con una predicción del 50% de la población europea en 2030 (Health and Environment Alliance, 2017). Así, se ha llegado a estimar un gasto, en toda Europa de aproximadamente 69 mil millones de euros al año en el tratamiento de problemas causados por la obesidad (Cuschieri & Mamo, 2016).

La obesidad se ha asociado con costes significativos debido a su relación causal con problemas de salud física y mental graves, que van desde la diabetes hasta el cáncer, enfermedades cardíacas, infertilidad y trastornos psicológicos. Esta condición se convierte en una de las principales impulsoras del desarrollo de enfermedades no transmisibles, que son las principales causas de muerte a nivel mundial, incluyendo ECV, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes (Cuschieri & Mamo, 2016).

Factores genéticos, ambientales e interacciones conductuales desempeñan cada uno un papel contribuyente. Las razones primarias detrás de la obesidad están vinculadas principalmente a factores genéticos y a la susceptibilidad respecto al entorno para aumentar de peso debido al consumo excesivo de calorías y la falta de actividad física. Además, desde la década de 1980 se ha creado un entorno que promueve la obesidad, con una gran disponibilidad de alimentos altos en calorías y baja calidad nutricional, junto con una disminución en la actividad física. Estos cambios en el entorno resultaron de leyes que, de

manera no intencionada, permitieron prácticas de marketing no reguladas y subsidios alimentarios a una "industria alimentaria" que produce alimentos que fomentan la adicción. Además, las políticas económicas recientes han llevado a un estancamiento en los ingresos y salarios para la mayoría de la población, exacerbando las desigualdades de riqueza. Estas realidades económicas han llevado a cambios en las dinámicas familiares, hábitos alimenticios y en el acceso a alimentos, en comparación con generaciones anteriores. La suma de todos los factores expuestos contribuyen al aumento de peso corporal, lo que hace que la obesidad sea considerada, no simplemente una enfermedad que no responde fácilmente a las dietas o al aumento de la actividad física, si no como un problema de salud global resultado de la interacción de elementos multifactoriales (Lifshitz & Lifshitz, 2014).

1.4.3.6. Hipertensión

La hipertensión arterial es una condición de salud en la que los vasos sanguíneos tienen una presión elevada, debido a que la sangre empuja las paredes de los vasos sanguíneos (arterias) cuando el corazón bombea. Cuanto más alta es la tensión, más dificultad tiene el corazón para bombear. La presión sanguínea (mm/Hg), se expresa mediante dos valores: la presión sistólica (presión máxima durante la contracción del corazón) y la presión diastólica (presión mínima cuando el corazón está en reposo entre latidos); (Willis, 2007).

La hipertensión es una de las principales causas de muerte prematura en todo el mundo y, es actualmente una de las más significativas preocupaciones de salud pública, contribuyendo al desarrollo de ECV, cerebrovasculares y renales, entre otras. Según el primer informe sobre hipertensión de la OMS (2023), afecta a más de uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres, prevalencia que resulta en un total de más de 1 000 millones de personas. En su informe, la OMS destaca la urgente necesidad de abordar la hipertensión y sus complicaciones asociadas, ya que, solo el 54% de los adultos con hipertensión son diagnosticados, el 42% reciben tratamiento y apenas el 21% reciben un control adecuado. La elevada carga de morbilidad por hipertensión, como ocurre con otros factores de riesgo cardiovascular, se ha extendido a todas las regiones del mundo, alcanzando un nivel desproporcionadamente elevado en los países de ingresos bajos y medianos, en los que se registran dos terceras partes de los casos (Kario et al., 2024).

Las cifras expuestas subrayan la necesidad de implementar mejoras en los mecanismos de detección de la hipertensión, puesto que, su carácter asintomático, puede

llevar a retrasar su tratamiento y si su inicio se retrasa, puede muy probablemente, resultar en un empeoramiento de su pronóstico. El informe de la OMS enfatiza la importancia de las intervenciones no farmacológicas, como las modificaciones del estilo de vida para casi todos los casos, como tratamiento adjunto. En esta línea, la OMS junto con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, han creado la iniciativa global llamada *HEARTS*, que tiene por objetivo mejorar la prevención y el manejo de la hipertensión, entre otras enfermedades cardiovasculares en el marco de la atención primaria (World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention, 2016). En su guía de implementación, la iniciativa *HEARTS*, proporciona directrices y herramientas prácticas para los profesionales de la salud, ayudándoles a adoptar enfoques basados en la evidencia, con la finalidad de implementar las intervenciones más adecuadas. Las directrices de *HEARTS* se están aplicando en miles de centros de salud a nivel mundial, demostrando ser rentables y efectivas.

1.4.3.7. Síndrome metabólico (SM)

El SM es un conjunto de alteraciones metabólicas que incluyen obesidad abdominal, hipertensión, intolerancia a la glucosa y dislipidemia aterogénica (Alberti et al., 2009).

La prevalencia del síndrome metabólico en los últimos años se ha incrementado, tanto en España como en todo el mundo. Según estudios recientes, en España muestra variaciones según las fuentes y los criterios utilizados. La prevalencia actual del SM en adultos españoles, varía entre el 24% y el 31%, con una mayor prevalencia en hombres hasta los 45-54 años y en mujeres a partir de esa edad, con mayor prevalencia en poblaciones mayores y con mayor incidencia de obesidad y diabetes. Factores que están determinando esta preocupante prevalencia son los cambios en el estilo de vida, la inactividad física y los cambios en los patrones alimentarios con el aumento de dietas poco saludables. Además, otros factores como la edad, el género y los factores socioeconómicos y educativos también ejercen influencia (Fernández-Bergés et al., 2011; Fragozo-Ramos, 2022).

Organizaciones a nivel mundial, han establecido diferentes criterios diagnósticos para el SM. Los criterios más utilizados a nivel mundial y en España, son los de la NCEP ATP III (2001); (National Cholesterol Education Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, 2002), IDF (2005); (Zimmet et al., 2005), AHA/NHLBI (2005); (Grundy et al., 2005) y la OMS

(1999); (Alberti & Zimmet, 1998). Todos tienen en común la identificación de factores de riesgo relacionados con la obesidad abdominal, la dislipidemia, la hipertensión y la hiperglucemia, pero difieren en los parámetros específicos y, en la consideración de la obesidad central como un requisito indispensable.

El SM, al incluir varios factores de riesgo vascular, presenta múltiples consecuencias graves en todas las áreas de la salud, y aumenta significativamente el riesgo de enfermedades crónicas y potencialmente mortales. Entre ellas, las ECV como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, y la DT2 (la mayor resistencia a la insulina, es una característica central del síndrome), el hígado graso no alcohólico, apneas del sueño, varios tipos de cáncer, la enfermedad renal crónica e, incluso, trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión y el DC (Moreira et al., 2014).

La intervención temprana de los componentes del SM, mediante una combinación de cambios en el estilo de vida, intervenciones farmacológicas y seguimiento continuo, es esencial para conseguir frenar sus graves consecuencias. Según recientes estudios, el objetivo debe ser realizar un manejo integrador para conseguir la reducción de peso y el incremento de la actividad física, ya que conducen a la disminución efectiva de todos los FRCV al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de enfermedad coronaria (Rentería, 2015).

1.4.4. Estrategias de tratamiento y prevención

Los FRCV pueden ser fácilmente identificados en los centros de atención primaria, ya que sirven como señales de alerta temprana para la prevención de las ECV y sus complicaciones. Adoptar un estilo de vida saludable, como dejar de fumar, reducir el consumo de sal, incrementar la ingesta de frutas y verduras, practicar ejercicio regularmente y moderar el consumo de alcohol, ha demostrado ser eficaz en la disminución del riesgo. En algunos casos, es necesario complementar estos cambios con tratamientos farmacológicos dirigidos a controlar la diabetes, la hipertensión y la hiperlipidemia, con el objetivo de minimizar el riesgo cardiovascular y prevenir eventos críticos.

Por otro lado, habitualmente resulta necesaria la prescripción de un tratamiento farmacológico para la diabetes, la hipertensión o la hiperlipidemia, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular y prevenir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares.

Las políticas de salud pública que promueven entornos que facilitan el acceso y la economía de opciones saludables son fundamentales para incentivar a la población hacia la

adopción de hábitos de vida saludables de manera sostenida. Además, es crucial reconocer los determinantes subyacentes del riesgo cardiovascular, como la globalización, la urbanización y el envejecimiento poblacional, que reflejan las grandes fuerzas de cambio social, económico y cultural. La pobreza, el estrés y la genética también juegan un papel importante como factores determinantes en el desarrollo de enfermedades de origen cardiovascular.

De todo lo anterior se puede concluir que, una estrategia integral que combine la promoción de un estilo de vida saludable con el tratamiento adecuado de condiciones preexistentes y la implementación de políticas de salud efectivas puede reducir significativamente el riesgo cardiovascular. La educación y el empoderamiento de las personas para que tomen decisiones informadas sobre su salud, junto con el acceso a servicios de atención médica, nutricional y psicológica de calidad, son esenciales para combatir estas enfermedades y mejorar la calidad de vida de la población (World Health Organization, s. f.).

1.4.5. Puntos clave

- Las ECV incluyen enfermedades del corazón y vasos sanguíneos. Son la principal causa de muerte a nivel mundial, siendo su impacto variable: los países desarrollados reducen la mortalidad cardiovascular pero las economías emergentes sufren un aumento o estancamiento.
- Las estrategias para reducir la carga incluyen medidas comunitarias (impuestos a bebidas azucaradas, transporte activo), el cribado y la intervención en atención primaria.
- Los FRCV principales son la DT2, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad, la inactividad física, los antecedentes familiares, la edad y el género. Los FRCV secundarios son el alcohol, el estrés y las hormonas sexuales.
- La DT2 se caracteriza por una alteración en el funcionamiento efectivo de la insulina, lo que provoca hiperglucemia. Los factores de riesgo son la obesidad, el sedentarismo, y factores genéticos. Provoca complicaciones renales, retinopatía y neuropatía, entre otros. Su prevalencia en España entre los adultos mayores se encuentra entre el 16.7% y el 19.3%.
- La obesidad ha sufrido un aumento global (1 000 millones de adultos afectados en 2022). Está relacionada con la diabetes, las ECV y el cáncer, y supone un impacto económico y social alto.
- La hipertensión aumenta el riesgo de ECV, enfermedades renales y ACV. Su diagnóstico y tratamiento son insuficientes en muchos países.
- El SM incluye un conjunto de factores de riesgo, como son la obesidad abdominal, la hipertensión, la dislipidemia y la hiperglucemia.
- Las políticas de salud pública para promover hábitos saludables con un enfoque integral deben combinar la educación, el acceso a servicios de salud y el tratamiento farmacológico adecuado.

1.5. Impacto de los FRCV en el DC

1.5.1. Introducción

Los FRCV pueden ser importantes en el desarrollo del DC y en el riesgo de desarrollar demencia (Fillit et al., 2008; Simó et al., 2017; B. Zheng et al., 2022). Sin embargo, el papel de estos factores de riesgo en el DCL (o DCV-SD) todavía son prácticamente desconocidos.

Varios estudios han sugerido que los efectos de la hiperinsulinemia, la hipertensión, la hiperlipidemia y la DT2, componentes del SM, son múltiples y se superponen, desempeñando un papel esencial en el DC y la demencia (Frisardi et al., 2010; Panza et al., 2004; Solfrizzi et al., 2008). En este sentido, la investigación ha señalado que un mayor número de FRCV parece estar directamente correlacionado con un peor rendimiento cognitivo general en forma de respuesta a la dosis (Dearborn et al., 2014). Del mismo modo, factores de estilo de vida en la mediana edad, como la obesidad, el sedentarismo, la falta de ejercicio, el tabaquismo, la hipertensión, el colesterol elevado y ciertos factores psicosociales, se revelaron como factores de riesgo aditivos para la demencia y la EA en la vejez (Chowdhury et al., 2020).

En general, la evidencia de las asociaciones entre las ECV y la demencia sugiere una asociación no lineal (en forma de U o J), con estimaciones de riesgo más fuertes en su presencia en la mediana edad, en comparación con la edad avanzada (Gottesman et al., 2017; Kloppenborg et al., 2008). De esta asociación, se deduce la gran importancia que representa el momento en el que se realiza la evaluación, para comprender qué niveles representan realmente un riesgo, en lugar de considerarlos simplemente como marcadores de una enfermedad preclínica. El momento de la exposición en sí, puede ser crítico para influir en el riesgo de enfermedades futuras. En resumen, los expertos han realizado un gran esfuerzo para comprender en qué formas se podría reducir su prevalencia mediante la prevención y el manejo aunque todavía los resultados son modestos (Hughes & Ganguli, 2009).

1.5.2. Factores No Modificables

1.5.2.1. Factores demográficos

Cómo se deriva de los estudios de prevalencia anteriormente expuestos, la demografía de un individuo puede influir en su estado cognitivo. Aunque en la actualidad existe un cambio

de tendencia, residir en países desarrollados o subdesarrollados puede incrementar o disminuir la posibilidad de padecer DC.

La edad es el mayor factor de riesgo. A partir de los 65 años existe un aumento exponencial de la prevalencia y la incidencia de la demencia vascular conforme la edad avanza (Solfrizzi et al., 2004).

Algunos estudios informan de una mayor incidencia de demencia vascular (DV) en hombres que en mujeres, aunque un análisis conjunto de estudios de incidencia no encontró diferencias (Andersen et al., 1999). Los resultados tampoco son concluyentes en cuanto a las diferencias en incidencia del DCL según el género.

La incidencia de DV parece ser más alta en personas de origen afroamericano que en personas de origen caucásico o hispano con antecedentes de ACV, lo que podría reflejar diferencias en el perfil de riesgo cerebrovascular entre grupos (Fitzpatrick et al., 2004).

1.5.2.2. Factores genéticos

El gen que codifica para ApoE está ubicado en el cromosoma 19 y tiene tres variaciones alélicas: 2 (ApoE2), 3 (ApoE3) y 4 (ApoE4); (Small et al., 2004). Hasta la fecha, la presencia de uno o dos alelos $\epsilon 4$ en el gen ApoE es la única variante genética ampliamente aceptada como incrementadora del riesgo para la demencia de inicio tardío de la EA (Albert et al., 2011). Además, el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E está asociado con niveles elevados de FRCV (Eichner et al., 2002). A pesar de esto, varios estudios no reportan asociación del polimorfismo con la DV (Kim et al., 2008). Un factor importante que limita el estudio de factores genéticos del DCV es la falta de una determinación clara del fenotipo, ya que no se pueden descartar procesos superpuestos de la EA.

El aumento del riesgo de demencia en pacientes con DT2 también se ha asociado con los genotipos de la ApoE (Irie et al., 2008). Los pacientes con DT2 portadores de uno o dos alelos ApoE $\epsilon 4$ tienen un riesgo significativamente mayor de demencia que aquellos que no tienen DT2 o el alelo ApoE $\epsilon 4$ (Zhen et al., 2018). Un estudio transversal basado en muestra comunitarias se llevó a cabo para explorar la asociación del polimorfismo genético de ApoE, la DT2 y la cognición en adultos mayores sin demencia en China. Zehn et al. (2018) estudiaron a 238 participantes con DT2 y 145 eran portadores de ApoE4. Las variables se midieron con cuestionarios demográficos, el test de "Evaluación Cognitiva de Montreal" (MoCA) y un cuestionario de patrones alimentarios. Los resultados fueron que los sujetos con DT2

portadores de ApoE4 tenían habilidades más bajas en las funciones ejecutivas, la memoria y el recuerdo diferido, y en la orientación y la cognición global, en comparación con los portadores de E2 o E3. Comparados con sujetos con DCL sin DT2, los sujetos con DCL y DT2 mostraron niveles más altos de glucosa en suero y niveles más bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los sujetos con DT2 y DCL, portadores de ApoE4, mostraron peor rendimiento cognitivo, que los portadores de E2 y E3, y se detectó una interacción del genotipo ApoE con la DT2 (especialmente en el dominio de orientación y cognición global), indicando la posible asociación entre el polimorfismo genético de ApoE, DT2 y el rendimiento cognitivo en la población mayor sin demencia. Los autores concluyen que ser portador de ApoE4 predispone a los sujetos con DT2 al DCL (Zhen et al., 2018).

Estos hallazgos están en línea con estudios previos que sugieren que el DT2 podría involucrar cambios cognitivos de una manera dependiente del genotipo ApoE. Ser portador del alelo ApoE ϵ 4 podría exponer a los sujetos con DT2 a un alto riesgo de DC, más acelerado y a la demencia (Stewart & Liolitsa, 1999). Además, las evidencias sugieren que la DT2 y el alelo ApoE ϵ 4 aumentaron sinérgicamente los cambios patológicos, como placas neuríticas en el hipocampo, ovillos neurofibrilares en la corteza e hipocampo, y angiopatía amiloide en el cerebro. Estos resultados indicaron que el polimorfismo genético de ApoE podría estar asociado con una amplia gama de cambios patofisiológicos en el cerebro y, lo que se traduciría en un impacto en el estado funcional cognitivo en pacientes con DT2 (Liu et al., 2013).

ApoE es una proteína plasmática cuyas principales funciones son el transporte de lípidos (por ejemplo, colesterol), así como procesos asociados con la reparación neuronal (Mahley, 1988). Los portadores de ApoE4 tienen niveles más altos de acumulación de A β (42) y A β (40) en plasma. Estudios recientes sugieren que los niveles de A β en plasma, específicamente las proporciones de A β 42:A β 40, pueden predecir el desarrollo de la EA y la demencia (Li J. Y. et al., 2019). Sin embargo, esto aún no está totalmente comprobado, por lo que se están estableciendo otros parámetros como biomarcadores de la EA. La Asociación de Alzheimer y el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento establecieron recientemente pautas para identificar la EA preclínica, incluyendo biomarcadores de neuroimagen y líquido cefalorraquídeo (LCR), como TAU total, TAU hiperfosforilada y la forma de 42 aminoácidos de A β para identificar las etapas preclínicas y clínicas de la EA (Sperling et al., 2011). Investigaciones futuras deberán ir encaminadas a encontrar un biomarcador en sangre, ya que sería menos invasivo y más rentable que los métodos basados en LCR o en neuroimagen.

Además, un biomarcador en sangre podría usarse también de manera complementaria al LCR y a las pruebas de neuroimagen, como una primera opción para individuos de alto riesgo (Koyama et al., 2012). Se necesitan nuevos estudios longitudinales de cohortes para conocer cómo los factores genéticos intervienen en la asociación entre los FRCV y la función cognitiva en adultos mayores, y para descubrir qué otras variables clínicas y personales podrían estar interfiriendo en esta relación. Por el momento, estudios epidemiológicos apuntan que existen factores moduladores que pueden alterar el ritmo de la expresión clínica de la EA en portadores de ApoE, aunque la evidencia del proceso patofisiológico subyacente en sí mismo aún está por descubrir.

1.5.3. Factores de estilo de vida

1.5.3.1. Nivel educativo

Se ha evidenciado que un bajo nivel educativo está asociado con un mayor riesgo de DCV (Ott et al., 1995). Sin embargo, existen varias explicaciones o factores de confusión posibles, puesto que esta asociación puede estar más relacionada con la calidad de la escolarización, el estatus socioeconómico, enfermedades crónicas o los patrones de vida menos saludables, la aculturación, la socialización racial o la reserva cognitiva (Manly, 2006).

1.5.3.2. Ocupación

Se considera que aquellos trabajos en los que se exige mayor rendimiento intelectual pueden proteger frente a problemas cognitivos (Dartigues et al., 1992). Estudios transversales que analizan la ocupación en relación con el DC concluyen que los trabajadores cualificados manuales tienen menores puntuaciones medias en tests cognitivos que los trabajadores profesionales cualificados (estudios superiores), con diferencias cognitivas según la ocupación de los sujetos (Jorm et al., 1998).

La mayoría de las publicaciones relacionan la ocupación laboral con el desarrollo de demencia o EA (García García et al., 2001; Marioni et al., 2012) pero son pocos los que han estudiado el DC-SD (Marengoni et al., 2011). En el estudio de Gracia-Rebled et al. (2018) investigaron la influencia de la ocupación en el DC-SD en individuos mayores de 55 años en Zaragoza, España (Gracia-Rebled et al., 2018). Los autores dividieron las en categorías de mayor a menor demanda cognitiva y los nombraron: cuello blanco, cuello azul, labores del

hogar y agricultura. Los resultados indicaron que, en comparación con los trabajadores de cuello blanco, los de cuello azul, las mujeres en labores del hogar y los agricultores tenían un riesgo significativamente mayor de DC-SD, ajustando por variables sociodemográficas y clínicas. El estudio concluyó que la ocupación previa influye en la frecuencia de DC-SD, sugiriendo que trabajos con mayores demandas intelectuales podrían proteger las funciones cognitivas por más tiempo. Los hallazgos son importantes aunque, posteriormente la literatura científica ha señalado que el rendimiento cognitivo estaría mayormente influenciado por el nivel educativo y que, la ocupación por tanto debería considerarse un factor asociado a este (Inzelberg et al., 2007).

1.5.3.3. Alimentación

La asociación de la dieta con la función cognitiva tiene una larga historia basada no solo en estudios de FRCV, sino también en estudios sobre el desarrollo y la fisiología del cerebro (Gorelick et al., 2011).

Los antioxidantes como las vitaminas E, C y el beta caroteno, presentes en alimentos o suplementos, se han sugerido para reducir el riesgo de deterioro cognitivo, aunque investigaciones recientes no han confirmado beneficios claros en preservar la cognición o evitar su deterioro.

Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 del aceite de pescado, conocidos por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, son importantes para la función neuronal y podrían influir positivamente en la cognición. La evidencia científica señala que una mayor ingesta de pescado podría estar relacionada con un menor riesgo de deterioro cognitivo. Investigaciones en personas de mediana edad y mayores sugieren que altos niveles de estos ácidos grasos están vinculados con mejor función cognitiva y menos declive, aunque los resultados no son consistentes en todos los estudios (Heude et al., 2003).

Se considera que niveles bajos de vitamina D son un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares, con estudios que obtienen resultados variables sobre su relación con la función cognitiva. Por otro lado, altos niveles de homocisteína, que pueden ser influenciados por el consumo de ácido fólico y vitaminas B12 y B6, se asocian con un peor rendimiento cognitivo. Sin embargo, un estudio longitudinal no encontró beneficios cognitivos al reducir los niveles de homocisteína con suplementos de vitaminas B en mujeres con riesgo cardiovascular (Kang et al., 2008).

Según un estudio publicado por investigadores de la Universidad de Barcelona, las personas mayores que siguen una dieta mediterránea tienen un menor riesgo de sufrir DC. El estudio de Tor-Roca et al. (2023), proporciona nueva evidencia para una mejor comprensión de los mecanismos biológicos relacionados con el impacto de la dieta en la salud cognitiva de la población que envejece. En este estudio, que se llevó a cabo con 840 participantes mayores de 65 años, y seguimiento a 12 años, los autores diseñaron un índice metabólico dietético, a partir de biomarcadores obtenidos del suero de los participantes, sobre los grupos de alimentos que forman parte de la dieta mediterránea. Utilizaron como marcadores los niveles iniciales de ácidos grasos saturados e insaturados, metabolitos de polifenoles, derivados de la microbiota intestinal y otros fitoquímicos en el suero que reflejan la biodisponibilidad individual. Como resultado el estudio revela una asociación protectora entre la puntuación de la dieta mediterránea basada en biomarcadores séricos y el deterioro cognitivo en personas mayores (Tor-Roca et al., 2023)

Sin embargo, aunque los estudios sobre nutrición han sido fundamentales para entender las enfermedades del corazón, investigar cómo la alimentación afecta el desarrollo cognitivo durante la vejez está resultando ser más complicado. Para progresar en este campo de estudio, es crucial obtener información más precisa sobre cómo los indicadores de la nutrición en la dieta y en el cuerpo muestran el estado y funcionamiento del cerebro, desarrollar métodos más exactos para evaluar la alimentación a largo plazo, examinar los efectos de distintos regímenes alimenticios, también en poblaciones más jóvenes (Gorelick et al., 2011).

1.5.3.4. Actividad física

La actividad física ha sido identificada como beneficiosa para la salud cerebral y la plasticidad, así como en el deterioro cognitivo vascular y condiciones relacionadas. La actividad física puede aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro, mejorar el funcionamiento cerebrovascular y la perfusión cerebral, reducir la respuesta al estrés e incrementar la plasticidad cerebral a través de la sinaptogénesis y neurogénesis.

La *Asociación Americana del Corazón* recomienda 30 minutos de ejercicio de intensidad moderada la mayoría de los días (Strath et al., 2013). Existe consenso en que al menos 150 minutos de actividad física aeróbica moderada por semana, combinados con entrenamiento de resistencia adicional, son necesarios para mejorar la salud cerebral en

personas mayores con DCL. Sin embargo, se requiere investigación futura para ayudar a informar consejos específicos sobre el tipo de ejercicio, intensidad, "dosis" y estrategias efectivas para fomentar el cambio de comportamiento, tanto a corto como a largo plazo (Lautenschlager et al., 2019).

1.5.3.5. Consumo de alcohol

Los efectos del consumo de alcohol han sido debatidos durante años, siendo el único riesgo claro para el deterioro cognitivo el consumo excesivo de alcohol. Las comparaciones de estudios sobre disfunción cognitiva son complejas debido a las diferentes definiciones de ingesta de alcohol, grupos de referencia (es decir, personas que nunca beben, bebedores previos que ahora se abstienen, o personas que beben infrecuentemente en comparación con bebedores habituales) y distintas medidas de resultados (Gorelick et al., 2011).

Existe evidencia de que el consumo abusivo de alcohol provoca un deterioro de las funciones cognitivas que, en algunos casos, se recuperan con la abstinencia. En este sentido, Lage-Muiño (2021) en su estudio comprobó que la recuperación de los daños en las funciones cognitivas deterioradas por el consumo de alcohol va más allá de los 18 meses abstinencia, llegando hasta, como mínimo, los 2 años, alcanzando un grado de recuperación muy próximo a la normalidad representada por los resultados del Grupo Control. No obstante, el alcance del deterioro y de la recuperación espontánea han sido poco investigados (Lage-Muiño, 2021).

Respecto al uso no abusivo de alcohol, los primeros estudios longitudinales, incluyendo aquellos con medidas de exposición en la mediana edad, encontraron, cierto beneficio en relación con la cognición de un mayor uso de alcohol en comparación con el uso infrecuente o la ausencia total de consumo de alcohol (Elias et al., 1999; Ganguli et al., 2005). Sin embargo, esta relación pudo estar influenciada por otros factores. Una prueba de ello es que, la evidencia científica actual respalda que el consumo de alcohol es un factor de riesgo significativo para el DC y la demencia. Un metaanálisis publicado en 2024, analizó 17 investigaciones longitudinales, que incluyeron a más de 80 000 participantes y encontró una relación en forma de "J" entre el consumo de alcohol y el riesgo de DC y demencia (Zarezadeh et al., 2024). En particular, el consumo de bajo a moderado (hasta 30 g/día) se asoció con un riesgo ligeramente menor, mientras que el consumo elevado (más de 30.5 g/día) se vinculó con un aumento significativo del riesgo. Complementariamente, en otro estudio reciente se demostró que consumir ocho bebidas alcohólicas a la semana (equivalente a poco más de una

por día) se asocia con un aumento significativo en lesiones cerebrales, como arterioesclerosis hialina y los ovillos TAU, característicos de la EA (Justo et al., 2025).

1.5.3.6. Obesidad

La obesidad se reconoce como un marcador de riesgo independiente para el DC, sobre la que está surgiendo un interés emergente, debido a sus graves consecuencias metabólicas y, a la evidencia reciente de su relación con la demencia. La obesidad, o la grasa corporal, se relaciona con resultados neurocognitivos adversos, y las personas con obesidad severa parecen estar en un riesgo aún mayor de deterioro.

A lo largo del ciclo vital, se ha vinculado un mayor peso corporal con disfunción cognitiva que van desde un peor desempeño en actividades diarias, cociente intelectual más bajo, y un deterioro en la memoria de trabajo, menor flexibilidad cognitiva, menor capacidad para controlar el sistema de recompensa del cerebro, menor capacidad visoespacial y memoria verbal. En edades más avanzadas, la obesidad ha mostrado exacerbar el DC y aumentar el riesgo de progresión a demencia (Wang et al., 2016). No obstante, su relación con la demencia no está exenta de controversia.

El índice de masa corporal (IMC) muestra relación con la demencia vascular, formando una curva en U: esto significa que tanto las personas con un IMC muy bajo como aquellas con un IMC muy alto tienen más probabilidades de sufrir demencia vascular comparadas con las personas que mantienen un IMC normativo (Beydoun et al., 2008). El IMC durante la mediana edad, se vincula más estrechamente con problemas de DCV relacionados con los vasos sanguíneos del cerebro. Mientras que un peso corporal más elevado medido en etapas más avanzadas de la vida estaría inversamente relacionado con el DC, sugiriendo que la obesidad podría, de alguna manera, proteger contra la demencia (Fitzpatrick et al., 2009). Estas discrepancias podrían deberse a los cambios en el peso corporal en la mediana y la avanzada edad relativos a la edad en la que la cognición es medida o la demencia se manifiesta (Stewart et al., 2005). En este sentido, estudios de metaanálisis, señalan que una mayor proporción entre la cintura y la cadera estaría vinculada a un peor rendimiento cognitivo unos años más tarde. A su vez, a mayor peso más fuertemente se encuentra asociado con la hipertensión y la demencia (Beydoun et al., 2008). Sin embargo, queda por aclarar cuáles fueron exactamente los factores que pudieron influir en estos resultados.

Según recientes estudios de metaanálisis, el impacto de la obesidad en nuestra cognición parece tener cierto carácter reversible. A través de intervenciones de pérdida de peso, como dieta saludable, ejercicio moderado o cirugía bariátrica, las personas con obesidad a menudo mejoran su rendimiento cognitivo. Abordar la pérdida de peso se vuelve especialmente importante ya que probablemente confiere cierta protección contra el DC en edades más avanzadas y puede convertirse en un aspecto clave en la aplicación de intervenciones tempranas (Veronese et al., 2017) .

1.5.3.7. Tabaquismo

El impacto del tabaquismo en el sistema cardiovascular y las neuronas, mediado principalmente por el estrés oxidativo y la inflamación, ha sido bien documentado. Investigaciones recientes han profundizado en cómo la nicotina, un componente clave del tabaco, afecta una amplia gama de dominios cognitivos tales como la sensorialidad, la motricidad, la atención, la función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria. Esto se debe a la presencia generalizada de receptores nicotínicos de acetilcolina en el cerebro y a su influencia sobre diversos sistemas de neurotransmisores, incluyendo la norepinefrina, la serotonina y la dopamina (Campos et al., 2016).

Estudios prospectivos han revelado que los fumadores enfrentan un riesgo incrementado de DC en comparación con los no fumadores, aunque este riesgo parece ser específico para ciertos dominios cognitivos (Anstey et al., 2007; Kalmijn et al., 2002). Esto podría explicarse por la capacidad de la nicotina para estimular las vías colinérgicas en el cerebro. Además, se han identificado diferencias en los mecanismos neurobiológicos entre el consumo agudo/crónico de tabaco y la abstinencia de nicotina. Uno de los atractivos del tabaquismo podría residir en la mejora cognitiva inicial que provoca; es decir, los individuos notan un incremento temporal en su funcionamiento cognitivo, especialmente en áreas como la atención y la memoria. Esta mejora aguda no solo eleva el rendimiento cognitivo de los fumadores por encima de sus niveles normales, sino que también alivia la disrupción cognitiva causada por la abstinencia de nicotina. Ambos efectos refuerzan el consumo de nicotina y contribuyen significativamente al desarrollo de la dependencia. Sin embargo, el consumo excesivo de tabaco se asocia con DC en la mediana edad.

La importancia de investigar tanto los efectos cognitivos positivos como negativos de la nicotina en el tratamiento para dejar de fumar se ha vuelto un tema científico de gran

relevancia. Se requiere más investigación clínica para explorar cómo estos efectos pueden ser aprovechados o mitigados en las estrategias de deshabituación tabáquica, dado que actualmente los datos son insuficientes para sacar conclusiones definitivas. Este enfoque multifacético ofrece una perspectiva compleja sobre la relación entre el tabaquismo, la nicotina y la función cognitiva, subrayando la necesidad de un análisis más detallado y específico en futuras investigaciones (Campos et al., 2016).

1.5.3.8. Apoyo social

El vínculo entre el apoyo social de familiares y amigos y el funcionamiento cognitivo en adultos mayores ha sido destacado por diversos estudios epidemiológicos, tanto longitudinales como transversales. Estas investigaciones sugieren que una red social robusta podría tener un impacto positivo en la cognición durante la vejez. Asimismo, estudios recientes han profundizado en cómo la soledad y una red de actividades y sociales limitadas, están asociadas con un mayor riesgo de DC y el desarrollo de demencia. Esto sugiere que no solo la presencia de apoyo social, sino la calidad y la participación activa en una red social amplia y significativa, pueden ser factores críticos en la preservación de la salud cognitiva en la tercera edad. Estos estudios longitudinales de cohortes poblacionales subrayan la complejidad de las relaciones entre el bienestar social y la salud cognitiva. Sin embargo, es importante señalar que estos hallazgos aún no han sido confirmados por ensayos controlados aleatorios, lo que significa que su aplicabilidad directa en pacientes con DCV aún no cuenta con suficiente evidencia empírica concluyente (Fan et al., 2021; Freak-Poli et al., 2022).

1.5.4. Depresión

La depresión puede impactar las funciones cognitivas y, también, emular un DC. Así pues, podría resultar tanto una comorbilidad, como un factor prodrómico o una consecuencia del DCV más que un factor que altera específicamente la fisiología vascular conduciendo al DC (Steffens et al., 2006).

Como explicaciones que asocian función cognitiva y depresión, se ha sugerido que el daño microvascular cerebral puede conducir a la depresión mediante la interrupción de las estructuras cerebrales profundas y frontales o sus vías de conexión involucradas en la regulación del estado de ánimo, en particular en personas mayores (hipótesis de la depresión vascular); (Alexopoulos et al., 1997). Sin embargo, esta hipótesis es controvertida, dado que

los datos longitudinales sobre la asociación entre los marcadores de enfermedad de pequeños vasos cerebrales y los síntomas depresivos incidentes son limitados e inconsistentes (Van sloten, 2017). Asimismo, algunos estudios sugieren que los síntomas de depresión predicen el declive cognitivo. Sin embargo, cuando se controlan de manera estadística los síntomas depresivos, se evidencia una atenuación de la asociación entre el DC a 4 años y el historial de depresión mayor. Con todo, estos resultados no permiten confirmar que los factores vasculares medien una asociación de síntomas depresivos con el DCL incipiente (Barnes et al., 2006).

1.5.5. Factores fisiológicos

1.5.5.1. Hipertensión

La hipertensión juega un papel significativo en la salud cognitiva y se asocia con un mayor riesgo de DC, incluyendo el DCV, DCL y la EA. La hipertensión contribuye al DC a través de varios mecanismos, incluyendo isquemia cerebral aguda y encubierta que puede provocar pequeñas lesiones cerebrales acumulativas, aceleración de la atrofia cerebral que afecta la memoria y otras funciones cognitivas, rarefacción microvascular cerebral y disfunción endotelial que perjudican el flujo sanguíneo, y la interrupción de la barrera hematoencefálica junto con neuroinflamación, contribuyendo a la acumulación de amiloide. Además, la hipertensión se vincula con enfermedades como la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, que incrementan el riesgo de demencia (Canavan & O'Donnell, 2022).

A nivel poblacional, se ha demostrado que la reducción efectiva de la presión arterial mediante ensayos puede llevar a modestas reducciones en el riesgo de demencia. Dado que la hipertensión tiene una alta prevalencia de por vida, su control adecuado podría resultar en una disminución significativa de casos de demencia a nivel global. Sin embargo, establecer objetivos óptimos de presión arterial, especialmente en personas mayores que pueden sufrir de hipotensión ortostática, presenta desafíos, y la elección de los agentes antihipertensivos juega un papel crucial en el manejo del riesgo cognitivo (Ungvari et al., 2021). El manejo adecuado de la hipertensión será importante, por tanto, no solo para la salud cardiovascular, sino también para preservar la función cognitiva y reducir el riesgo de demencia. La monitorización regular de la presión arterial y adoptar cambios saludables en el estilo de vida se vuelven pasos esenciales para mantener la salud del cerebro.

1.5.5.2. Diabetes tipo 2 (DT2)

La DT2 es el FRCV con más evidencia relacionada con el DC. Así, ha mostrado asociaciones sólidas que revelan que los pacientes con DT2 tienen de 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar EA y DV que la población no diabética emparejada por edad (Espinosa et al., 2013), tanto en la población general como en personas que ya han sido diagnosticadas de DCL (Pal et al., 2018). Además, se ha demostrado su papel como acelerador del DC, con asociaciones entre la DT2 y cambios cerebrales relacionados con la EA en adultos mayores sin demencia (Antal et al., 2022; Bordier et al., 2014; Callisaya et al., 2019).

Al analizar los efectos individuales de las variables directamente relacionadas con la DT2, la hiperglucemia crónica, el pobre control glicémico y la hipoglucemia han sido asociados con el DCV. Se ha demostrado que niveles más altos de glucemia están asociados con un mayor riesgo de disfunción cognitiva (Awad et al., 2004; Mansur et al., 2018; F. Zheng et al., 2018), siendo la hemoglobina glucosilada (HbA1c) el parámetro clínico más estudiado. Específicamente, algunos estudios concluyeron que los pacientes con HbA1c > 53 mmol/mol tienen un peor rendimiento cognitivo en comparación con los pacientes con HbA1c < 53 mmol/mol (Mallorquí-Bagué et al., 2018). Otras variables relacionadas con la DT2 que han demostrado su relación con el rendimiento cognitivo son el tratamiento con insulina y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DT2 (Zuñiga et al., 2020). Además, la predisposición genética que lleva el alelo APOE ε4 y/o el alelo G de TOMM40 (Gui et al., 2021; Zhen et al., 2018) también aumenta el riesgo de DC. Por último, entre los pacientes con DT2, también se ha relacionado el diagnóstico de depresión, un IMC elevado y otras comorbilidades cardiovasculares con el DC (Mallorquí-Bagué et al., 2018; Zuñiga et al., 2020).

Así pues, entre las condiciones que frecuentemente coexisten y que son causadas por la DT2, la disfunción cognitiva se destaca, representando un desafío significativo en el manejo de estos pacientes. Las recomendaciones para abordar óptimamente ambas condiciones de manera concurrente y las estrategias para prevenir la disfunción cognitiva en individuos con DT2 siguen siendo limitadas. Cubrir estas brechas de conocimiento es imperativo ya que la disfunción cognitiva puede impactar significativamente la trayectoria de la enfermedad.

1.5.5.3. Hiperlipidemia

Los lípidos (esto incluye; colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicéridos (TG),

fosfolípidos y ácidos grasos libres) son fundamentales para las funciones neuronales. La disregulación del metabolismo lipídico puede facilitar el DC a través de varios mecanismos, como son: alteraciones en la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro, vías de señalización neuronal, disrupción de la barrera hematoencefálica, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo o la inflamación. Todos estos mecanismos, aislados, o en conjunto, causan pérdida sináptica, lo que resulta en el deterioro de las funciones cognitivas, proceso que ha sido también relacionado con la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA (Kao et al., 2020; Wu et al., 2023).

El efecto de los lípidos en la cognición, se ha estudiado en menor medida que otros FRCV. Aunque se han llevado a cabo algunos estudios clínicos para examinar la relevancia de los componentes lipídicos sanguíneos en el DC, se han encontrado resultados contradictorios. Algunos estudios sugieren que un nivel más elevado (Power et al., 2018; Sachdev et al., 2012) está asociado con un mayor riesgo, mientras que otros indican que un nivel elevado resultaría beneficioso para la cognición (Lv et al., 2019; Yin et al., 2012). La evidencia sugiere que el factor edad resulta importante para entender las diferencias encontradas entre los estudios y que, el menor riesgo de DC únicamente estaría presente (en concreto para el CT, C-LDL y, C-HDL), en la población mayor de 80 años, pero no entre los 65 y los 79 años (Lv et al., 2016). En otros estudios no se ha encontrado relación alguna entre los niveles de TG y la cognición (Han & Kim, 2021). Podemos observar, por tanto, que estamos frente a resultados inconsistentes que algunos autores han atribuido a factores como el tamaño de la muestra, sus características demográficas -incluyendo edad, género y etnia-, y momento vital, y la duración del seguimiento. Todo ello demuestra la complejidad que entrañan los mecanismos a través de los cuáles el metabolismo lipídico afecta a las funciones cognitivas (Wu et al., 2023).

1.5.5.4. Síndrome metabólico

El SM está asociado con un riesgo incrementado de DCV y, también con casos más severos, como la DV. Estudios con modelos animales han demostrado un aumento de neuroinflamación y una reducción de la función neuronal. La inflamación desempeña un papel significativo en la asociación entre el SM y el DC, contribuyendo a la disfunción neuronal y a los déficits cognitivos en los dominios cognitivos asociados al prefrontal y al hipocampo, regiones cruciales en el DCV (Jenkins, 2022). Algunos autores han propuesto que el deterioro

en la reactividad cerebrovascular asociado a la resistencia a la insulina es un mecanismo importante que subyace a los déficits cerebrales observados en el SM (Yates et al., 2012). Asimismo, investigaciones recientes sugieren que agentes e intervenciones ambientales dirigidas a combatir el estrés oxidativo central y la inflamación podrían ayudar a revertir tanto los cambios patológicos como la disfunción cognitiva. Aunque los estudios preclínicos se muestran prometedores en revertir los déficits relacionados con modelos de DCV, es crucial demostrar efectos similares en pacientes, ya que se necesita más investigación para validar estos hallazgos y explorar intervenciones efectivas para estos pacientes (Jenkins, 2022). Además, cabe considerar que los efectos del SM pueden variar según el sexo, afectando más a los hombres en algunos estudios, a las mujeres en otros, y algunos no reportan diferencias entre sexos. Se ven afectados múltiples dominios cognitivos, incluso después de controlar por factores médicos como ECV y DT2, lesiones cerebrales silenciosas, educación y estatus socioeconómico, estado de ánimo depresivo, enfermedad coronaria, y hallazgos de resonancia magnética. El SM se ha vinculado a déficits en memoria, habilidades visoespaciales, funcionamiento ejecutivo, velocidad de procesamiento e inteligencia general (Yates et al., 2012). Por último, existe un conjunto de estudios que no reporta asociaciones significativas entre el SM y la cognición en adultos de mediana y avanzada edad (Gatto et al., 2008; Tournoy et al., 2010). La falta de hallazgos significativos podría deberse a la baja sensibilidad de las baterías de pruebas escogidas, así como al estado de salud del grupo de control que, a menudo, incluye sujetos con 1 o 2 factores de riesgo que componen el SM. Por ejemplo, un estudio mostró que no había diferencias significativas entre grupos; sin embargo, un análisis de regresión de toda su población usando el número real de criterios de SM cumplidos (0–5) mostró reducciones significativas en el rendimiento cognitivo con cada criterio adicional de SM cumplido (Gatto et al., 2008).

En resumen, gestionar el SM mediante modificaciones en el estilo de vida, control de la presión arterial y estrategias antiinflamatorias puede ayudar a mitigar el riesgo de DC asociado con anomalías vasculares.

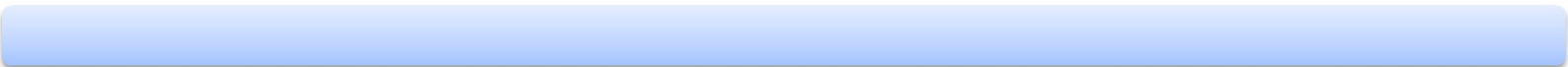
1.5.6. Puntos clave

- Los FRCV influyen en el DC y la demencia. Un mayor número de FRCV está asociado a un peor rendimiento cognitivo, con un impacto más fuerte en la mediana edad que en la vejez.
- Su prevención y manejo son clave, pero los resultados aún son limitados.
- Los factores de riesgo no modificables son la edad, el género, la etnia y los factores genéticos.

- Los factores de estilo de vida incluyen el nivel educativo y la ocupación, la alimentación, la actividad física, el alcohol, la obesidad, el tabaquismo y el apoyo social.
- La depresión puede emular el DC o ser un factor de riesgo. Se debate su relación con el daño microvascular cerebral.
- Los factores fisiológicos son la hipertensión, la DT2, la hiperlipidemia y el SM.

CAPÍTULO

2. Justificación y objetivos de la tesis doctoral



2.1. Justificación de la tesis doctoral

El vínculo entre los FRCV y el desarrollo de demencia ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, son escasos los trabajos que analizan específicamente su relación con el DCL, y la evidencia disponible es inconsistente.

Las evidencias existentes, parecen apuntar que la combinación de múltiples FRCV en un mismo individuo puede generar un efecto sinérgico que acelera el DC y favorece la conversión a demencia. Asimismo, se ha descrito cómo los estilos de vida poco saludables y ciertos factores genéticos o sociodemográficos pueden potenciar este riesgo, haciendo que algunos individuos sean más vulnerables que otros. No obstante, tal y como señalamos al inicio, no todos los estudios han demostrado los efectos negativos de los FRCV sobre las funciones cognitivas en adultos mayores, ya que algunos no han evidenciado esta asociación, contribuyendo a la inconsistencia en los hallazgos. De igual modo, el impacto diferencial de cada FRCV sobre los distintos dominios cognitivos aún no se comprende completamente. También se desconoce cómo este impacto puede variar en función de factores individuales, como el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de comorbilidades (p.e., depresión o síndrome metabólico), o el momento en que la exposición al FRCV ocurre a lo largo del ciclo vital. Se ha encontrado, por ejemplo, que la hipertensión en la mediana edad puede ser un fuerte predictor de DC en la vejez, mientras que su efecto en edades avanzadas es más complejo y puede estar influenciado por otros factores (p.e., el uso de medicación antihipertensiva). Por ello, es fundamental determinar si existe una ventana crítica de intervención en la que la reducción de FRCV pueda prevenir o retrasar la progresión del DC. Además, es necesario caracterizar mejor los perfiles cognitivos de los adultos mayores con DCL para identificar sus áreas de mayor vulnerabilidad y posibles factores protectores. Sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles han sido realizados en población sin demencia, sin distinguir entre el deterioro cognitivo asociado a la edad y el DCL, lo que dificulta la extrapolación de resultados específicos a esta población. Por lo tanto, se requiere más investigación en pacientes con diferentes FRCV y DCL, considerando también la influencia de diferentes comorbilidades.

A pesar de todas estas evidencias, estas relaciones siguen siendo no concluyentes y los estudios presentan resultados contradictorios.

Esta tesis se centra en describir la presencia de FRCV, específicamente la DT2, la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad (definida como índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m²), y en estudiar su asociación con el rendimiento cognitivo en una muestra de adultos mayores de entre 65 y 85 años con diagnóstico de DCL. Se investigarán las diferencias en los dominios cognitivos afectados según la presencia de FRCV y su nivel de riesgo. Además, se evaluará si la DT2 es el FRCV con mayor impacto en la disfunción cognitiva y si su efecto se potencia cuando coexiste con otros factores de riesgo. Este enfoque permitirá explorar cómo varían los perfiles cognitivos entre diferentes niveles de riesgo cardiovascular y determinar qué dominios cognitivos son más susceptibles a estos factores. Asimismo, se analizará el papel de variables clínicas y sociodemográficas en la modulación del impacto de los FRCV en la cognición.

En el ámbito clínico, esta investigación proporcionará información valiosa para la detección temprana de adultos mayores con mayor riesgo de DC. El reconocimiento de los FRCV como predictores de deterioro en dominios cognitivos específicos permitirá personalizar estrategias de prevención y tratamiento, adaptándolas a las características individuales de los pacientes. De esta manera, los profesionales de la salud podrán implementar medidas más eficaces para controlar los FRCV modificables, promover estilos de vida saludables e intervenir en el cambio de hábitos. Además, se podrá establecer un seguimiento más estrecho en aquellos individuos con mayor vulnerabilidad, lo que podría traducirse en una reducción de la incidencia de DC en esta población.

En el ámbito de la investigación, esta tesis contribuirá a llenar las lagunas existentes en la literatura sobre la asociación entre FRCV y el DCL en adultos mayores. Los hallazgos podrán orientar futuros estudios que profundicen en los mecanismos subyacentes a esta relación. Al identificar los factores mediadores que pueden modular esta asociación, se podrán desarrollar hipótesis más precisas y enfoques metodológicos innovadores. Esto, a su vez, facilitará el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, así como la implementación de políticas de salud pública dirigidas a la prevención y tratamiento del DC en el envejecimiento.

2.2. Preguntas de investigación

Esta investigación pretende describir la presencia de los FRCV y estudiar su asociación con el rendimiento cognitivo en adultos mayores con DCL. Para ello, las preguntas de investigación planteadas son las siguientes:

a) ¿Existe una asociación en forma de dosis-respuesta entre la presencia de FRCV y el rendimiento cognitivo global en adultos mayores con DCL?

b) ¿Existen diferencias en el perfil cognitivo entre los tres grupos de niveles de FRCV: riesgo bajo, riesgo medio y riesgo alto?

c) ¿Es la DT2, el FRCV con mayor impacto en la disfunción cognitiva, y cómo se compara con otros factores de riesgo como la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad?

d) ¿La presencia de la DT2 influye en la manifestación de diferentes subtipos de DCL, tales como el DCL amnésico unidominio, DCL amnésico multidominio, el DCL no amnésico unidominio o el DCL no amnésico multidominio?

e) ¿Qué variables específicas relacionadas con la DT2 están más estrechamente asociadas con el rendimiento cognitivo? En concreto, el nivel de HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el tipo de tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO), la presencia de hipoglucemias y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DT2?

f) ¿Existe una relación significativa entre el DC y otros factores, tales como la edad, el género, el nivel educativo, la presencia del alelo APOE $\epsilon 4$, la depresión, el IMC, el consumo de alcohol y tabaco, la hipertensión, la dislipidemia y el colesterol? Además, ¿qué impacto tienen factores como el apoyo social percibido, la adherencia a la dieta mediterránea y el estado de salud global en la función cognitiva?

2.3. Objetivos de la investigación

El objetivo general de la tesis es describir la presencia de FRCV (específicamente, DT2, hipertensión, hiperlipidemia e IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$) y estudiar su asociación con el rendimiento cognitivo en una muestra de adultos mayores de 65 a 85 años con DCL.

Para la consecución del objetivo general se han formulado los siguientes objetivos específicos con la finalidad de responder a las anteriores preguntas de investigación:

a) ¿Existe una asociación en forma de dosis-respuesta entre la presencia de FRCV y el rendimiento cognitivo global en adultos mayores con DCL?

- Objetivo específico: Evaluar la asociación entre la cantidad de FRCV y el rendimiento cognitivo global, determinando si una mayor presencia de factores de riesgo se relaciona con un peor desempeño cognitivo de manera progresiva (efecto dosis-respuesta).

b) ¿Existen diferencias en los perfiles cognitivos entre los distintos niveles de riesgo cardiovascular: riesgo bajo, riesgo medio y riesgo alto?

- Objetivo específico: Determinar si existen diferencias significativas en los perfiles cognitivos entre los grupos clasificados según su nivel de riesgo cardiovascular (bajo, moderado y alto). Esto incluye comparar y analizar las capacidades cognitivas en cada grupo para identificar qué dominios cognitivos están más afectados en función del nivel de exposición a los FRCV. Se evaluarán dimensiones cognitivas específicas: memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje y visoconstrucción/visoespacialidad.

c) ¿Es la DT2, el FRCV con mayor impacto en la disfunción cognitiva, y cómo se compara con otros factores de riesgo como la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad?

- Objetivo específico: Determinar si la DT2 es el FRCV más significativamente asociado con la disfunción cognitiva, comparándola con otros factores de riesgo como la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad.

d) ¿La presencia de la DT2 influye en la manifestación de diferentes subtipos de DCL, tales como el DCL amnésico unidominio, DCL amnésico multidominio, el DCL no amnésico unidominio o el DCL no amnésico multidominio?

- Objetivo específico: Examinar el impacto de la DT2 en la prevalencia y distribución de los subtipos de DCL, identificando si los individuos con DT2 tienen mayor probabilidad de presentar algún subtipo específico de DCL en comparación con aquellos sin diabetes. Se analizarán las diferencias en los subtipos:
 - DCL amnésico unidominio (DCL- AU)
 - DCL amnésico multidominio (DCL- AM)

- DCL no amnésico unidominio (DCL- NU)
- DCL no amnésico multidominio (DCL- NM)

e) ¿Qué variables específicas relacionadas con la DT2 están más estrechamente asociadas con el rendimiento cognitivo? En concreto, el nivel de HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el tipo de tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO), la presencia de hipoglucemias y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DT2?

- Objetivo específico: Evaluar la influencia de variables metabólicas y clínicas de la DT2 en la función cognitiva, analizando su relación con distintos dominios cognitivos. Se pretende determinar si alguna o varias de estas variables tienen una asociación significativa con la función cognitiva en los dominios de memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje y visoconstrucción/visoespacialidad. Las variables consideradas incluyen:
 - Nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas
 - Tipo de tratamiento farmacológico (insulina y/o antidiabéticos orales ADO)
 - Presencia y frecuencia de episodios de hipoglucemia
 - Tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 (años desde el diagnóstico)

f) ¿Existe una relación significativa entre el DC y otros factores, tales como la edad, el género, el nivel educativo, la presencia del alelo APOE ϵ 4, la depresión, el IMC, el consumo de alcohol y tabaco, la hipertensión, la dislipidemia y el colesterol? Además, ¿qué impacto tienen el apoyo social percibido, la adherencia a la dieta mediterránea y el estado de salud global en la función cognitiva?

- Objetivo específico: Evaluar la correlación entre el DC y otros factores de riesgo y protección, incluyendo:
 - Factores demográficos: edad, género, nivel educativo
 - Factores genéticos: presencia del alelo APOE ϵ 4
 - Factores de salud mental: presencia de depresión
 - Factores metabólicos y cardiovasculares: IMC alto, consumo de alcohol y tabaco, hipertensión, dislipidemia, colesterol

- Factores de estilo de vida y sociales: apoyo social percibido, adherencia a la dieta mediterránea, estado de salud global

CAPÍTULO

3. Método



3.1. Diseño del estudio

Para la consecución de los objetivos de la tesis planteados, se llevó a cabo un estudio observacional transversal como parte de un proyecto de investigación más amplio titulado Proyecto DIALCAT: *La Diabetes como Acelerador del Deterioro Cognitivo y la enfermedad de Alzheimer, enfoque integral y adherencia al tratamiento*. El estudio DIALCAT, es un estudio multicéntrico que fue realizado en Cataluña (España) entre 2018 y 2020 para ayudar a pacientes con DT2 a mejorar su adherencia a la medicación y realizar un seguimiento de su función física y cognitiva. El estudio DIALCAT tuvo el objetivo de evaluar la influencia de los factores de riesgo en pacientes con DT2 en la progresión del DCL o EA en comparación con personas sin DT2, y describir las características sociodemográficas y clínicas. Estaba formado por diferentes paquetes de trabajo (PT), en el que estaban incluidos un estudio observacional longitudinal (PT1) y, también, un ensayo clínico controlado y aleatorizado con una intervención no farmacológica (PT4). La intervención, basada en mHealth, tuvo como objetivo principal evaluar la adherencia a un pastillero electrónico y, en última instancia, valorar su eficacia en el manejo de la DT2, considerada como precursora de la EA y el DCL. (Identificador en ClinicalTrials.gov: NCT03578991). https://vhir.vallhebron.com/es/investigacion/investigacion-en-envejecimiento-fragilidad-y-transiciones-en-barcelona?field_years_active_value=&page=5

Los centros que formaban parte del consorcio DIALCAT fueron el Vall d'Hebron Institut de Recerca, la Fundació Althaia, la Mútua Terrassa, el Consorci Sanitari de Terrassa, el Consorci Hospitalari de Vic, el Hospital General de Granollers, la Fundació Universitària del Bages, Leitat, la empresa Mind the Byte y la Universitat Politècnica de Catalunya.

Del formato global del estudio DIALCAT, se desgrena el diseño concreto de este trabajo de tesis, basado en los datos del primer paquete de trabajo realizado por el consorcio (PT1). El PT1 fue un estudio observacional longitudinal, que pretendía describir las características sociodemográficas y clínicas de personas mayores con y sin DT2, con diferentes grados de DC. De la evaluación basal del PT1 de DIALCAT, se extraen los datos de este trabajo de tesis. Además, parte de los resultados encontrados en esta tesis (en concreto, el trabajo realizado para responder a las tres primeras preguntas de investigación), han sido publicados en la revista *Environmental Research and Public Health* (IJERPH). El estudio empírico puede encontrarse en el Anexo 1 (Vázquez-de Sebastián et al., 2024).

3.2. Procedimiento de obtención de datos

3.2.1. Reclutamiento de la muestra

El reclutamiento se llevó a cabo en los departamentos de Endocrinología y servicios geriátricos de seis centros hospitalarios de referencia en Cataluña integrantes del consorcio DIALCAT. En concreto, los centros que participaron en el reclutamiento de los pacientes fueron los siguientes: Vall d'Hebron Institut de Recerca, Fundació Althaia, Mútua Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa, Consorci Hospitalari de Vic y Hospital General de Granollers. Los participantes fueron invitados a unirse, bien mediante llamada telefónica (por parte de la investigadora de esta tesis) o, presencialmente durante sus visitas de seguimiento rutinarias con sus médicos de referencia (endocrinos y/o geriatras), en la que se les informó sobre el estudio y su procedimiento. Los que dieron su conformidad verbal, fueron citados de nuevo en las consultas externas del hospital de referencia del participante para informar más ampliamente del estudio, obtener el consentimiento por escrito si accedían a colaborar y, eventualmente, iniciar el procedimiento del estudio.

3.2.2. Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

- a) Personas con DT2 y sin DT2 de 65 a 85 años (ambos incluidos).
- b) Personas sin DC, con diagnóstico de DCL o Demencia tipo EA entre leve y moderada (ver Tabla 3)

Tabla 3.

Criterios de inclusión según puntuación total en el MMSE

Puntuación >27 (de un máximo de 30) se considera normal
Puntuación <24 sugiere demencia
Puntuación 23-21 demencia leve
Puntuación 20-11 demencia moderada
Puntuación <10 demencia grave

Nota. Clasificación de las puntuaciones del MMSE. Basado en Folstein, Folstein y McHugh (1975).

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con diabetes tipo 1.
- b) Retinopatía diabética avanzada (retinopatía diabética proliferativa, tratamiento previo con fotocoagulación o inyecciones intravítreas de agentes anti-VEGF o corticosteroides).
- c) Pacientes con déficits sensoriales graves no corregidos que imposibiliten la evaluación (ceguera, sordera).
- d) Pacientes con acceso manifiesto y continuado a plataformas online de pacientes y de gestión de datos clínicos destinadas al seguimiento de su evolución.
- e) Pacientes con acceso manifiesto y continuado a dispositivos dispensadores electrónicos inteligentes para una mejora de la adherencia al tratamiento.
- f) Pacientes con manifiesta barrera idiomática relacionada con el idioma utilizado en las escalas y tests empleados en el protocolo (español).
- g) Pacientes con discapacidad intelectual premórbida.
- h) Pacientes con un historial clínico personal reciente (menos de un año) de alcoholismo o consumo de otras sustancias tóxicas ilegales.

Criterios diagnósticos

- DT2

La DT2 se diagnosticó según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (Tabla 4).

Tabla 4.

Tabla de criterios para el diagnóstico de diabetes ADA

Glucosa plasmática en ayunas de 8 horas >126 mg/dL (7.0 mmol/L)
ó
Glucosa plasmática a las 2 horas >200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante un OGTT. La prueba debe realizarse como ha sido descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa disuelta en agua, ó
ó

HbA1C >6,5% (48 mmol/mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método que esté certificado por NGSP y estandarizado al ensayo DCCT *, ó

ó

En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia (polifagia, polidipsia y poliuria), o crisis hiperglucémica, con glucosa plasmática aleatoria >200 mg/dL (11.1 mmol/L), ó

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse mediante pruebas de repetición.

Nota. Criterios para el diagnóstico de diabetes según la *American Diabetes Association*. Extraído de *Standards of Medical Care in Diabetes—2014* (Diabetes Care, 37[Suppl. 1], S14–S80), por American Diabetes Association, 2014. Copyright 2014 por American Diabetes Association.

- Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Los participantes fueron diagnosticados de DCL de acuerdo con los criterios de NIA-AA (Albert et al., 2011) (Tabla 5).

Tabla 5.

Criterios clínicos para el diagnóstico de DCL debido a EA

Criterios clínicos y cognitivos	● Cambios en la cognición respecto al nivel previo. ● Evidencia objetiva de rendimiento disminuido en uno o más dominios cognitivos (afectación típica de memoria episódica). ● Preservación de actividades de la vida diaria. ● Sin demencia.
Evaluar etiología consistente con el proceso fisiopatológico de la EA	● Descartar otras causas de deterioro cognitivo (causas médicas, traumatismos). ● Evidencia de empeoramiento cognitivo progresivo. ● Biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración positivos (alta probabilidad), solo un marcador positivo, amiloidosis o neurodegeneración (probabilidad intermedia).

Nota. Elaborado a partir de Albert et al. (2011)

- Demencia Tipo Alzheimer (EA)

EA de leve a moderada diagnosticada según los criterios del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994); (Tabla 6 y 7).

Tabla 6.

Criterios del DSM-IV para la EA

Demencia: síntomas cognitivos o conductuales que:
● Interfieren con las actividades diarias habituales. ● Representan una pérdida respecto a niveles previos de funcionamiento. ● No se pueden explicar por la presencia de delirio o enfermedad psiquiátrica.
El DC es diagnosticado por:
● Historia clínica con el paciente y un informador fiable. ● Evaluación cognitiva objetiva (ya sea examen cognitivo breve o exploración neuropsicológica).
El DC o conductual afecta al menos a dos de los siguientes:
● Incapacidad para adquirir y recordar nueva información. ● Problemas de razonamiento, manejo de tareas complejas. ● Alteración de funciones visoespaciales. ● Alteración del lenguaje. ● Cambios de personalidad o conducta.

Nota. Criterios diagnósticos de la EA según el DSM-IV. Adaptado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4.ª ed.), por American Psychiatric Association, 1994. Copyright 1994 por American Psychiatric Association.

Tabla 7.

Criterios clínicos de demencia de la enfermedad de Alzheimer probable

Se cumplen los criterios de demencia
Además, se presentan las siguientes características:
● Inicio progresivo. ● Historia clara de empeoramiento cognitivo confirmada por observador. ● Los déficits cognitivos más importantes son evidentes en una de las siguientes categorías: a. Presentación amnésica: empeoramiento del aprendizaje y el recuerdo de información reciente. b. Presentaciones no amnésicas:

-
- i. Lenguaje
 - ii. Visoespacial
 - iii. Ejecutiva
-

El diagnóstico de probable demencia de la enfermedad de Alzheimer no se debe aplicar si:

- Existe enfermedad cerebrovascular significativa que pueda explicar los síntomas.
 - Se cumplen los criterios de demencia con cuerpos de Lewy.
 - Se presentan datos característicos de demencia frontotemporal variante conductual.
 - Se presentan datos característicos de afasia progresiva primaria.
 - Hay evidencia de otra enfermedad neurológica o sistémica o medicaciones que puedan tener efectos significativos sobre la cognición.
-

Nota. Criterios clínicos de demencia de la enfermedad de Alzheimer probable. Adaptado de Albert et al. (2011).

3.2.3. Desarrollo de las visitas

Tres profesionales recibieron al participante en la visita en la consulta del hospital de referencia: la enfermera, el/la médico y el/la neuropsicóloga. En primer lugar, el/la médico encargado de la investigación (geriatra o endocrinólogo/a, dependiendo del centro), informó verbalmente y de manera escrita sobre el estudio y su procedimiento. Tras dar su consentimiento escrito, la enfermera realizó la extracción de muestra sanguínea. En segundo lugar, el/la médico recopiló la información sociodemográfica y clínica mediante la entrevista clínica y cuestionarios correspondientes (ver apartado de medidas 3.3.). Las respuestas de los participantes fueron contrastadas con la información disponible en los registros médicos. Por último, un/a neuropsicólogo/a, capacitado en la aplicación de pruebas psicométricas, realizó la pasación de los diferentes tests neuropsicológicos, y cuestionarios funcionales y psicosociales.

3.3. Medidas recogidas

3.3.1. Variables de eficacia primarias

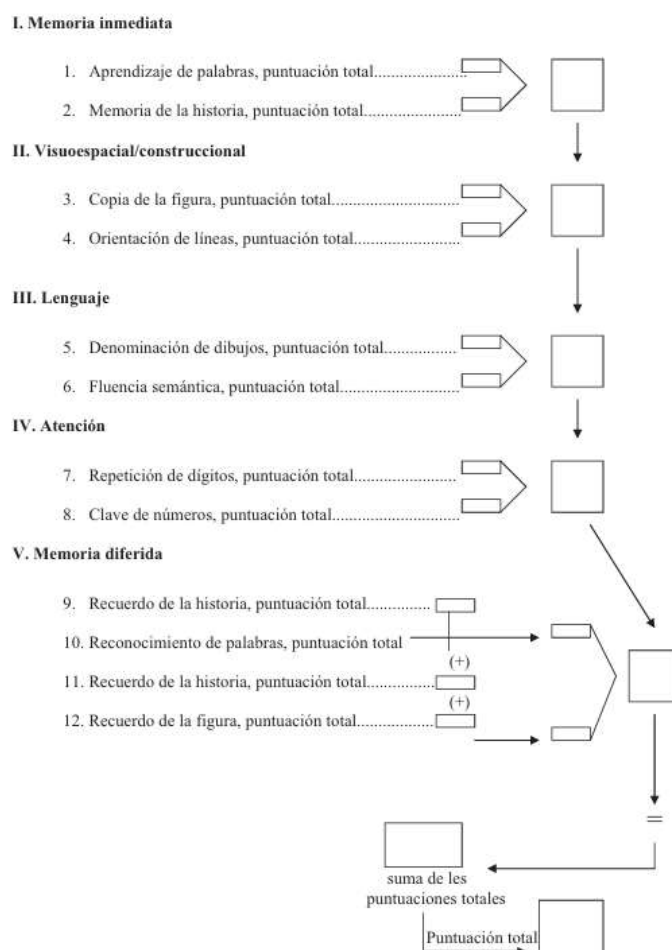
Variables neuropsicológicas. Las principales variables de resultado de esta investigación fueron la puntuación estándar global y de los índices de dominio de la adaptación española de la *Batería Repeatable para la Evaluación del Estado Neuropsicológico* (RBANS); (Muntal Encinas et al., 2012; Randolph et al., 1998).

La RBANS es una batería neuropsicológica breve, cuyo tiempo de administración ronda, aproximadamente, los 30 minutos. Esta batería se ha demostrado sensible para detectar DC en patologías degenerativas y no degenerativas. Tiene dos formas paralelas de evaluación (A y B) para evitar el efecto del aprendizaje. Se utilizó la forma A del RBANS para las medidas iniciales. Consta de 12 sub-pruebas divididas en cinco dominios: atención, lenguaje, habilidad visual-espacial/constructiva, memoria inmediata y memoria diferida. El rendimiento en memoria inmediata se valora a través de las tareas de aprendizaje, en concreto de aprendizaje de lista de palabras y de historia breve, lo que permite cuantificar la capacidad de codificación y de aprendizaje verbal a corto plazo. El rendimiento en memoria diferida, se obtiene mediante el recuerdo libre y, mediante el reconocimiento, tanto de la lista de palabras como de la historia, así como del recuerdo de una figura geométrica compleja previamente copiada, proporcionando una puntuación correspondiente a la recuperación de información a largo plazo. El dominio del lenguaje se valora mediante una tarea de denominación de dibujos, y una prueba de fluidez semántica, dirigidas a evaluar la denominación léxica y la capacidad de evocación verbal. La atención se explora a través de la prueba de repetición de dígitos y, la prueba de codificación, las que miden respectivamente, la memoria de trabajo y velocidad de procesamiento atencional. Por último, el dominio visoespacial/constructivo incluye la copia de una figura compleja; similar a la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944) y, la prueba de orientación de líneas, cuantificando la capacidad de coordinación visomotora y la percepción espacial, respectivamente.

Las puntuaciones obtenidas en cada subprueba se transforman en puntuaciones escalares estandarizadas (M 10, SD 3), que posteriormente se combinan para obtener una puntuación típica compuesta (CI) por cada dominio, y finalmente, una puntuación total (M 100, SD 15). Las puntuaciones resultantes suelen representarse mediante perfiles gráficos, lo que permite identificar el perfil de afectación cognitiva de una persona (Figura 2).

Figura 2.

Subescalas de la batería neuropsicológica RBANS



Nota. Esquema para la conversión de las puntuaciones de la RBANS. En números romanos aparecen los índices de dominio y las pruebas que los componen. Extraído de Muntal Encinas et al. (2012).

3.3.2. Variables de eficacia secundarias

Datos sociodemográficos y clínicos.

- Los datos sociodemográficos comprendieron: edad, IMC, género, nivel educativo e historial de consumo de sustancias (tabaco y alcohol).
- Los datos clínicos comprendieron: diagnóstico de DT2 y años de evolución (años desde el diagnóstico de DT2), dislipidemia, hipertensión, síndrome de apnea obstructiva del sueño, cardiopatía isquémica, presencia de otras enfermedades cardiovasculares, presencia de arteriopatía periférica y otras condiciones médicas. También se realizó una extracción de sangre utilizando

procedimientos estándar y se midieron los parámetros séricos. Los siguientes parámetros de laboratorio son considerados: glucosa plasmática en reposo, hemoglobina glucosilada (HbA1c), triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el perfil alélico del gen ApoE.

Datos psicosociales y funcionales.

- La *Escala Clínica de Evaluación de Demencia* (CDR); (Morris, 1993), es un instrumento ampliamente utilizado para calificar a los pacientes según la gravedad de la demencia. Las calificaciones son asignadas, por el clínico, en una escala de 0 a 5 puntos (*0 = ausente; .5 = cuestionable; 1 = presente, pero leve; 2 = moderado; 3 = severo; 4 = profundo; 5 = terminal*), en cada uno de los seis dominios del rendimiento cognitivo en la vida diaria: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y hobbies, y autocuidado. La información necesaria para realizar cada calificación se obtiene a través de una entrevista semiestructurada al paciente y/o a un informante confiable (p.e., un miembro de la familia o cuidador) con un tiempo de administración de alrededor de 30-40 minutos.
- El *índice de Barthel* (Mahoney & Barthel, 1965), evalúa la capacidad de una persona para realizar las AVD básicas, como alimentarse, vestirse, bañarse, y caminar. Es una medida ampliamente utilizada para evaluar la independencia funcional, especialmente en adultos mayores, y su puntuación varía de 0 a 100, con puntuaciones más altas que indican mayor independencia en las AVD. El Índice de Barthel ha mostrado ser particularmente útil para identificar la gravedad del deterioro y la evolución de la funcionalidad en trastornos neurodegenerativos.
- La *escala de Lawton y Brody de valoración de las actividades instrumentales de la vida diaria* (IADL); (Lawton & Brody, 1969), evalúa las AVD instrumentales, que incluyen tareas como el manejo de las finanzas, el uso del teléfono, las compras, la cocina, la limpieza y el transporte. Las puntuaciones van de 0 a 8, desde una dependencia total, puntuación de 0, hasta la independencia completa, puntuación de 8. Esta escala ha demostrado ser útil en la evaluación de la autonomía funcional en adultos mayores, especialmente en la identificación de DC con afectación de las capacidades ejecutivas. Su fiabilidad

y validez en pacientes con DCL son robustas, y se han mostrado útiles en el seguimiento de la evolución de la capacidad funcional a lo largo del tiempo (Mao et al., 2018; Tafiadis et al., 2023).

- La Escala *Geriátrica de Depresión-forma corta* (GDS-sf); (Yesavage, 1986), está dirigida a cuantificar los síntomas de depresión en personas mayores. A través de 15 ítems, permite detectar síntomas depresivos, con capacidad para distinguir entre síntomas de depresión, y aquellos relacionados con el envejecimiento normal. El rango de puntuaciones va de 0 a 15, reflejando una mayor puntuación, mayor presencia de síntomas depresivos. La GDS-sf ha sido validado en adultos mayores, incluyendo aquellos con DCL. Es una herramienta ampliamente utilizada, ya que muestra una elevada fiabilidad y validez, y se ha demostrado especialmente útil para identificar la depresión subclínica que puede coexistir con el DCL (Lach et al., 2010; Rodríguez-Testal et al., 2003).
- El cuestionario de *Calidad de Vida EuroQol* de cinco dimensiones (EQ-5D); (EuroQol Group, 1990), es una entrevista breve, semiestructurada, que da como resultado un índice global de estado de salud y de calidad de vida, a través de cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Las puntuaciones pueden ir de 0 (peor estado de salud) a 1 (mejor estado de salud). El EQ-5D ha demostrado ser una herramienta válida para evaluar la calidad de vida en personas mayores, y permite obtener una visión integral del impacto del DC, junto con otros factores, en la salud global de la persona.
- El *Cuestionario de Apoyo Social Funcional* (DUKE-UNC); (Broadhead et al., 1988), evalúa el nivel de apoyo social funcional percibido por el individuo. Incluye preguntas sobre el apoyo recibido de familiares, amigos y otras redes sociales, y su relación con el bienestar psicológico y físico. Las puntuaciones van de 0 a 5, donde las puntuaciones más altas, indican mayor apoyo social percibido. Su utilidad en adultos mayores, con DC ha sido reconocida, mostrando una fiabilidad de 0.80 en este tipo de población, lo que la convierte en una herramienta clave para la identificación de la posible influencia de factores psicosociales en el bienestar (Bellón Saameño et al., 1996).

Tabla 8.*Resumen de las principales variables de eficacia*

Variables Neuropsicológicas	● RBANS. Adaptación española. Puntuación global, por cada subtest, y las puntuaciones de dominio (atención, lenguaje, habilidad visual-espacial/constructiva, memoria inmediata y memoria diferida).
Variables sociodemográficas	● edad ● género ● nivel educativo
Variables clínicas	● IMC ● historial de consumo de sustancias (tabaco y alcohol) ● diagnóstico de DT2 y años de evolución (años desde el diagnóstico de DT2) ● dislipidemia ● hipertensión ● síndrome de apnea obstructiva del sueño ● cardiopatía isquémico ● Arteriopatía periférica ● otras condiciones médicas
Parámetros de laboratorio	● glucosa plasmática en reposo ● hemoglobina glucosilada (HbA1c) ● triglicéridos ● colesterol total ● colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ● perfil alélico del gen ApoE
Variables psicosociales y funcionales	● CDR y sus seis dominios (memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y hobbies, y autocuidado) ● Barthel ● IADL ● Escala Geriátrica de Depresión-forma corta (GDS-sf) (Yesavage, 1986) ● EuroQol de cinco dimensiones (EQ-5D) (EuroQol Group, 1990) ● Cuestionario de Apoyo Social Funcional (DUKE-UNC)

Nota. Extraído de Protocolo del proyecto DIALCAT (DIALCAT Study Group, 2016).

3.4. Calculadora de riesgo cardiovascular

Para abordar los objetivos 1, 2 y 3, fue desarrollada una calculadora de FRCV basada en otros modelos de predicción de Riesgo Cardiovascular bien establecidos, como la Puntuación de Riesgo de Framingham (FRS); (D'Agostino et al., 2008), el SCORE (Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario); (Conroy, 2003), el Registre Gironí del Cor (REGICOR); (*Calculadora de risc cardiovascular REGICOR*, s. f.) y los modelos de la Organización Mundial de la Salud/*International Society of Hypertension* (OMS/ISH). La calculadora de riesgo fue creada con el objetivo de clasificar a los pacientes en función de su Nivel de Riesgo Cardiovascular según la presencia de los siguientes FRCV: DT2, dislipidemia, hipertensión y obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). Resultando en 3 grupos o niveles de riesgo: bajo, medio y alto. La calculadora de FRCV divide a los pacientes asignando los siguientes puntajes: la presencia de DT2 otorga un riesgo mayor con 3 puntos; $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, hipertensión y dislipidemia otorgan 1 punto cada uno. La suma de todos los factores resulta en 3 niveles de presencia de FRCV (Tabla 9).

Tabla 9.

Criterios para la asignación de grupos de nivel de riesgo: calculadora de riesgo cardiovascular

Factor de riesgo	Puntuación otorgada	Asignación a grupo de nivel de presencia de FRCV	
DT2	3 puntos		
IMC > 30 kg/m ²	1 punto	Riesgo bajo	de 0 a 2 puntos
Hipertensión	1 punto	Riesgo medio	de 3 a 4 puntos
Dislipidemia	1 punto	Riesgo alto	de 5 a 6 puntos

Nota. Elaboración propia

3.5. Clasificación por tipos de DCL

Para abordar los objetivos 4, 5 y 6, se ha realizado la clasificación de la submuestra de DCL por tipos de DCL (Petersen, 2004) según su rendimiento en los índices de dominio de la

RBANS: 1) atención, 2) lenguaje, 3) habilidad visual-espacial/constructiva, 4) memoria inmediata y 5) memoria diferida. Tras la operación, se obtienen cuatro grupos clasificados a partir de dos criterios: según la afectación en la memoria (DCL amnésico vs. DCL no amnésico) y, en función del número de dominios alterados (unidominio vs. multidominio). El resultado son cuatro tipos de DCL: 1) DCL- AU, 2) DCL- AM, 3) DCL- NU y 4) DCL- NM.

3.6. Análisis estadístico

Para cumplir con los objetivos de esta investigación, se empleó un subconjunto de la base de datos inicial de DIALCAT 2020. Los análisis estadísticos de los datos se realizaron utilizando el software estadístico SPSS 20.0 (Kirkpatrick & Feeney, 2012). Los datos descriptivos se presentaron como medias (*M*), medianas (*Mdn*), desviaciones estándar (*SD*), rangos y porcentajes (%) para todas las variables. Se verificó la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, debido al tamaño muestral reducido antes de realizar pruebas estadísticas. Dado que la gran mayoría de las dimensiones de resultado no siguen una distribución normal y el tamaño de la muestra es variable para los tres grupos, una vez clasificados en los tres rangos de riesgo, se examinaron las diferencias entre los grupos basados en la Calculadora de FRCV (riesgo bajo, medio, alto) y las medidas iniciales utilizando pruebas no paramétricas. En concreto, la prueba de chi-cuadrado, para variables categóricas, y la prueba de Kruskal-Wallis y *U* de Mann-Whitney, para variables cuantitativas. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$, indicando el intervalo de confianza al 95% en todos los casos en que procedía. También se calcularon los tamaños de efecto, incluyendo *Eta* (efecto pequeño $< .01$, efecto mediano $.06-.1$, efecto grande $> .1$) para la prueba de Chi-cuadrado y el Tamaño de efecto *r* (efecto pequeño $< .3$, efecto mediano $.3-.5$, efecto grande $> .5$) para la prueba *U* de Mann-Whitney.

3.7. Aspectos éticos

La presente tesis doctoral se enmarca dentro del proyecto DIALCAT, que fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron en junio de 2018 (disponible en el Anexo 2). El proyecto DIALCAT fue financiado por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). *Fons Europeu de Desenvolupament Regional* (FEDER) & ACCIÓ para la investigación DIALCAT (referencia

COMRDI B64574221423350). Además, cuenta con la conformidad de los comités de ética de las instituciones participantes, en cumplimiento con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y la normativa nacional e internacional sobre investigación biomédica.

Todos los participantes fueron debidamente informados sobre los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio, recibiendo una hoja de información detallada y firmando un consentimiento informado por escrito (Hoja de información y Consentimiento informado DIALCAT- PT1, disponible en el Anexo 3). En todo momento, se garantizó la participación voluntaria, con libertad para retirarse en cualquier momento sin consecuencias negativas para la atención médica. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito, de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013). Se garantizó el cumplimiento del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de la Unión Europea (Reglamento UE 2016/679), en lo que respecta a la recogida, almacenamiento, procesamiento y conservación de los datos personales y clínicos de los participantes. Los datos se codificaron y anonimizaron antes de su análisis, asegurando su tratamiento confidencial y restringido exclusivamente al equipo investigador autorizado (*Regulation - 2016/679 - EN - Gdpr - EUR-Lex*, s. f.)(European Parliament & Council of the European Union, 2016). Dado el carácter sensible de los datos recogidos -incluyendo información clínica, neuropsicológica y muestras biológicas (ADN y sangre)-, se aplicaron estrictas medidas de confidencialidad y seguridad. Los datos personales fueron codificados mediante identificadores numéricos, de forma que no pudieran asociarse directamente con los participantes, garantizando así el anonimato en todas las fases del análisis. El tratamiento de los datos se realizó conforme al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales (RGPD), y a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Los participantes fueron informados de su derecho a acceder, rectificar, suprimir, limitar, oponerse al tratamiento de sus datos, y a solicitar su portabilidad, así como de los canales de contacto con los responsables del tratamiento. Se obtuvo consentimiento explícito para el análisis de factores genéticos asociados al DC y la EA, así como para el almacenamiento futuro de las muestras biológicas para su posible utilización en investigaciones relacionadas, siempre dentro del marco legal y ético aplicable. El promotor y el equipo investigador asumieron la responsabilidad del tratamiento y almacenamiento seguro de los datos, que son conservados durante un período

mínimo de 25 años tras la finalización del estudio, según las exigencias legales. La identidad de los participantes únicamente es accesible por el personal autorizado y, en casos excepcionales, por las autoridades sanitarias competentes para garantizar el cumplimiento de las normativas de buena práctica clínica.

Tras recibir el consentimiento de todos los centros que conforman DIALCAT, mediante el envío de la propuesta de tesis doctoral a todos los investigadores principales, se procedió a trabajar con los datos extraídos y a depurar la base de datos con la intención de dar respuesta a las preguntas de investigación expuestas anteriormente, y que serán abordadas en el siguiente apartado, donde se exponen los resultados de la tesis.

CAPÍTULO

4. Resultados



4.1. Categorización de la muestra según niveles de riesgo cardiovascular

La muestra total para el estudio DIALCAT comprendió una $N = 322$. De esta muestra más grande, se seleccionaron los pacientes diagnosticados con DCL ($n = 185$) para este trabajo de tesis doctoral, y esta submuestra se dividió en 3 grupos según su nivel de riesgo cardiovascular: bajo, medio y alto (ver sección 3.4. Calculadora de riesgo cardiovascular, en el apartado de Método).

4.2. Características de la muestra de pacientes con DCL según nivel de riesgo cardiovascular

Un total de 185 participantes ($n = 95$ mujeres, 51%) fueron incluidos en los análisis con una edad media de 76 ± 6.1 años. En cuanto a las variables clínicas, el 66.5% de los participantes ($n = 123$) tenían un diagnóstico de DT2, el 71.7% ($n = 132$) tenían hipertensión y el 67% ($n = 124$) tenían dislipidemia. Respecto al genotipo ApoE, una mayor proporción de los participantes eran portadores E4/E4 ($n = 110$, 59.4%) frente a portadores E2/E4; E3/E4 ($n = 62$, 33.6%) o E2/E2; E3/E3 ($n = 13$, 7%). Todas las características sociodemográficas y clínicas de la muestra se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10.

Características sociodemográficas y clínicas basales de la muestra ($N = 185$) según los tres niveles de riesgo cardiovascular

	Riesgo Bajo ($n=55$)	Riesgo Medio ($n=40$)	Riesgo Alto ($n=90$)	Muestra Total ($N=185$)		
	$M (SD)$	$M (SD)$	$M(SD)$	$M (SD)$	p^a	Tamaño del efecto
Edad (años)	78 (5.6)	77.5 (5.7)	74 (6.1)	76 (6.1)	12.92; .002*	1633. 5; $r =$.98
Índice Masa Corporal ^c	27 (4)	28 (4.7)	31.1 (6)	29.2 (5.4)	23.2; <.001**	Eta= .41

Número de FRCV		1.1 (.8)	2 (.6)	3.4 (.5)	2.4 (1.1)	142.78; <.001**	Eta= .77
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>p^b</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
Género	Femenino	31 (56.4)	21 (52.5)	43 (47.8)	95 (51.4)	1.034; .596	
	Masculino	24 (43.6)	19 (47.5)	47 (52.2)	90 (48.6)		
Educación^d	Preescolar	10 (18.2)	8 (20.5)	25 (28.7)	43 (23.8)	16.66; .275	
	Primaria	25 (45.5)	14 (35.9)	30 (34.5)	69 (38.1)		
	Secundaria baja	13 (23.6)	6 (15.4)	13 (14.9)	32 (17.7)		
	Secundaria alta	3 (5.5)	5 (12.8)	14 (16.1)	22 (12.2)		
	Técnico superior	0 (0)	1 (2.6)	1 (1.1)	5 (2.8)		
	Diplomado	0 (0)	3 (7.7)	2 (2.3)	5 (2.8)		
	Licenciatura o posgrado	1 (1.8)	1 (2.6)	1 (1.1)	3 (1.7)		
Consumo de alcohol^d	No	44 (81.5)	28 (71.8)	71 (80.7)	143 (79)	1.571; .456	
	Sí	10 (18.5)	11 (28.2)	17 (19.3)	38 (21)		

Consumo de tabaco ^e	No	38 (70.4)	27 (69.2)	59 (66.3)	124 (68.1)	4.689; .321	
	Sí	0 (0)	3 (7.7)	3 (3.4)	6 (3.3)		
	Ex-fumador	16 (29.6)	9 (23.1)	27 (30.3)	52 (28.6)		
DT2		Riesgo Bajo (n=55)	Riesgo Medio (n=40)	Riesgo Alto (n=90)	Muestra Total (N=185)		
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>p^b</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
	No	55 (100)	7 (17.5)	0 (0)	62 (33.5)	159.082 ; <.001**	eta = .93
	Sí	0 (0)	33 (82.5)	90 (100)	123 (66.5)		
	Años de evolución ^h	-	13.5 (1.9)	16.7 (.9)	15.9 (8.7)	4.873; .027*	692; r= .48
Hipertensión ^f	No	26 (47.3)	18 (46.2)	8 (8.9)	52 (28.3)	32.623; <.001**	Eta= .42
	Yes	29 (52.7)	21 (53.8)	82 (91.1)	132 (71.7)		
Dislipemia	No	30 (54.5)	23 (57.5)	8 (8.9)	61 (33)	46.090; <.001**	Eta= .5
	Yes	25 (45.5)	17 (42.5)	82 (91.1)	124 (67)		
	No	50 (96.2)	35 (89.7)	66 (77.6)	151 (85.8)	9.708; .008*	Eta = .23

Síndrome de la Apnea Obstructiva^h	Yes	2 (3.8)	4 (10.3)	19 (22.4)	25 (14.2)		
Cardiopatía isquémica	No	48 (88.9)	35 (87.5)	70 (77.8)	153 (83.2)	3.664; .160	
	Yes	6 (11.1)	5 (12.5)	20 (22.2)	31 (16.8)		
Enfermedad cardiovascularⁱ	No	50 (92.6)	37 (92.5)	81 (92)	168 (92.3)	.017; .992	
	Yes	4 (7.4)	3 (7.5)	7 (8)	14 (7.7)		
Arteriopatía periférica^f	No	53 (98.1)	38 (95)	76 (85.4)	167 (91.3)	7.752; .021*	Eta = .206
	Yes	1 (1.9)	2 (5)	13 (14.6)	16 (8.7)		
Genotipo Apoe^j	E2/ E2; E3/ E3	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	9 (7)	2.290; .683	
	E2/ E4; E3/ E4	11 (25.6)	7 (16.3)	25 (58.1)	43 (33.6)		
	E4/ E4	26 (34.2)	16 (21.1)	34 (44.7)	76 (59.4)		

Nota. ^a Prueba de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas. ^b Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas. El valor de p ($p < .05$) indica diferencias estadísticas entre los niveles de FRCV. * $p < .05$. ** $p < .001$. ^c 15 valores perdidos. ^d 4 valores perdidos. ^e 3 valores perdidos. ^f 1 valor perdido. ^g 2 valores perdidos. ^h 8 valores perdidos. ⁱ 56 valores perdidos. ^j 22 valores perdidos.

4.3. Comparaciones entre los tres niveles de riesgo cardiovascular

4.3.1. Características clínicas y sociodemográficas

El análisis entre grupos reveló diferencias estadísticas en edad ($p = .002$). Las comparaciones de todos los pares de grupos mostraron que los participantes de alto riesgo ($Mdn = 74$) eran más jóvenes que los participantes en los otros niveles de riesgo [alto riesgo versus bajo riesgo ($Mdn = 79$), $U(N_{\text{riesgo alto}} = 90, N_{\text{riesgo bajo}} = 55), = 1633,5, z = -3.434, p = .001, r = .98$; alto riesgo vs. riesgo medio ($Mdn = 77.5$), $U(N_{\text{riesgo alto}} = 90, N_{\text{riesgo medio}} = 40), = 1375,5, z = -2.145, p = .032, r = .40$].

No hubo diferencias estadísticamente significativas en género o nivel educativo entre los grupos.

Dado que los grupos se crearon en base a los FRCV, se esperaban varias diferencias estadísticas en características clínicas entre ellos. Específicamente, los grupos difirieron en términos de IMC ($p = .001$), hipertensión ($p < .001$), dislipidemia ($p < .001$) y DT2 ($p < .001$). Además, los participantes de alto riesgo cardiovascular tuvieron un mayor tiempo de evolución de DT2 ($Mdn = 15$) que los participantes de riesgo medio ($Mdn = 11$), [$U(N_{\text{riesgo medio}} = 26, N_{\text{riesgo alto}} = 75), = 692, z = -2.208, p = .027, r = .48$]. Otras diferencias estadísticas entre grupos estuvieron relacionadas con el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño ($p = .008$) y la arteriopatía periférica ($p = .021$). No hubo diferencias estadísticas entre grupos respecto al consumo de alcohol, tabaquismo, cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular y el genotipo APOE.

4.3.2. Medidas psicosociales y funcionales

Diferencias significativas entre los grupos de riesgo cardiovascular emergieron en relación con los síntomas depresivos ($H(2) = 6.35, p = .042$). En este sentido, aquellos pacientes dentro de los grupos de alto riesgo ($Mdn = 4$) y bajo riesgo ($Mdn = 4$) informaron un mayor número de síntomas depresivos (puntuaciones más altas en el GDS-15), en comparación con aquellos de riesgo medio ($Mdn = 3$), [$U(N_{\text{riesgo bajo}} = 55, N_{\text{riesgo medio}} = 39), = 776.5, z = -2.286, p = .022, r = .54, U(N_{\text{riesgo medio}} = 39, N_{\text{riesgo alto}} = 90), = 1312.5, z = -2.286, p = .023, r = .46$].

Respecto a la evaluación funcional de la cognición, no hubo diferencias en las puntuaciones de la Escala CDR (total, memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y aficiones, y cuidado personal), ni en las otras medidas psicosociales y funcionales, que incluyen el apoyo social percibido (DUKE-UNC-15), el estado de salud autoevaluado (EQ-VAS), la independencia en las actividades instrumentales (IADL) y, en las actividades de la vida diaria (Índice de Barthel).

4.3.3. Parámetros de laboratorio

Las comparaciones entre grupos de los parámetros séricos se ilustran en la Tabla 11.

Tabla 11.

Parámetros de laboratorio de la muestra (N = 185) según los tres niveles de riesgo cardiovascular

	Riesgo bajo (n=55)	Riesgo medio (n=40)	Riesgo alto (n=90)	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	p ^a
Glucosa plasmática (mg/dl)^b	93.5 (11.2)	135.7 (44.4)	151.2 (59)	<.001**
HbA1c (%)^c	5.6 (.3)	6.8 (1.1)	7.5 (1.3)	<.001**
Triglicéridos (mg/dl)^d	112.6 (47.4)	130.2 (60.6)	159.2 (109)	<.001**
Colesterol total (mg/dl)^b	195.8 (44.8)	183.6 (41.8)	170.9 (39)	<.001**
Colesterol HDL (mg/dl)^d	58.7 (12.7)	56.1 (17.7)	49.2 (13.7)	<.001**

Nota. ^a Valor p según la prueba de Kruskal-Wallis (significación estadística $p < .05$) entre los niveles de FRCV. ** $p < .001$. ^b 7 valores perdidos. ^c 14 valores perdidos. ^d 10 valores perdidos.

Los participantes difirieron según su grupo de riesgo de manera progresiva. Es decir, los participantes de alto riesgo mostraron peores niveles de concentración de glucosa ($p < .001$), HbA1c ($p < .001$) y triglicéridos ($p < .001$), seguidos por aquellos de riesgo medio y aquellos de bajo riesgo. Los niveles de colesterol total ($p < .001$) y colesterol HDL ($p < .001$) resultaron ser significativamente diferentes de manera igualmente progresiva pero inversa; los participantes de bajo riesgo tenían peores parámetros séricos, seguidos por los de riesgo medio y alto.

4.3.4. Resultados en relación a las preguntas de investigación

4.3.4.1. Medidas neuropsicológicas

Pl. a) ¿Existe una asociación en forma de dosis-respuesta entre la presencia de FRCV y el rendimiento cognitivo global en adultos mayores con DCL?

Tal y como puede observarse, un mayor número de FRCV no resultó asociado con un peor rendimiento cognitivo general en forma de respuesta dosis-respuesta, ya que no se hallaron diferencias significativas entre grupos en la Puntuación Global RBANS. Tampoco, se encontraron diferencias significativas en la CDR (ver Tabla 12).

Pl. b) ¿Existen diferencias en el perfil cognitivo entre los tres grupos de niveles de factores de riesgo cardiovascular: riesgo bajo, riesgo medio y riesgo alto ?

La prueba de Kruskal-Wallis mostró que la presencia de FRCV afecta significativamente el rendimiento en atención ($p = .034$). Particularmente, los participantes de alto riesgo tienen puntuaciones estándares significativamente peores en el índice de atención de la RBANS en comparación con participantes en los otros niveles de riesgo [$U(N_{\text{riesgo bajo}} = 52, N_{\text{riesgo alto}} = 87), = 1793, z = -2.048, p = .041, r = .35, U(N_{\text{riesgo medio}} = 39, N_{\text{riesgo alto}} = 87), = 1284, z = -2.185, p = .029, r = .42$]. Al analizar los subtests de la RBANS, se mostraron diferencias en el rendimiento de los participantes en la tarea de repetición de dígitos ($p = .042$), indicando que los participantes de alto riesgo tuvieron puntuaciones más bajas que los participantes de riesgo bajo y medio, siendo esta diferencia significativa solo entre participantes de riesgo medio y alto [$U(N_{\text{riesgo medio}} = 40, N_{\text{riesgo alto}} = 89), = 1346, z = -2.235, p = .025, r = .44$].

Tabla 12.

Características neuropsicológicas según tres niveles de riesgo cardiovascular (N = 185)

	Riesgo bajo (n=55)	Riesgo medio (n=40)	Riesgo alto (n=90)	p ^a
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
RBANS Memoria Inmediata Index^b	70.2 (18)	74 (18.2)	70.2 (15.6)	.427
Lista de aprendizaje ^c	5.3 (3.3)	5.9 (3.5)	5.1 (3.1)	.399
Memoria de historia ^c	4.6 (2.7)	5.3 (3.1)	4.8 (2.5)	.501
RBANS visoespacial/visoconstruccional Index^d	85.3 (23.2)	83.8 (20.7)	80.2 (19.1)	.276
Copia de Figura ^b	7.7 (4.5)	7.7 (4.7)	6.8 (4.1)	.347
Orientación de líneas ^b	6.6 (3.6)	5.9 (3.1)	5.5 (3.4)	.204
RBANS Language Index^b	85 (14.7)	83.6 (15.7)	83.9 (13.4)	.891
Denominación de imágenes	8.3 (3.2)	8 (3.3)	8.2 (3)	.953
Fluencia semántica ^c	5.6 (3)	5.4 (2.7)	5.5 (2.5)	.990

RBANS Atención Index^e		67.7 (17)	67.9 (15.5)	61.9 (16)	.034*
Span dígitos ^c		6.3 (2.7)	6.7 (2.8)	5.6 (2.6)	.042*
Codificación ^f		4 (3.1)	3.5 (2.6)	3.1 (2.7)	.213
RBANS Memoria diferida Index^b		66.5 (24)	69.5 (19.7)	70.1 (18.6)	.430
Reuerdo libre lista ^e		5.4 (3.1)	5.8 (2.7)	5.6 (2.8)	.712
Reconocimiento ^b		4.3 (2.8)	4.7 (2.8)	4.1 (2.8)	.604
Reuerdo libre historia ^g		4.6 (3.1)	5 (2.5)	4.7 (2.4)	.523
Reuerdo figura ^g		6.3 (4)	6.6 (3.6)	7 (3.4)	.623
RBANS Puntuación global^d		70 (17.6)	70 (15.5)	67.2 (14.4)	.612
Clinical Dementia Rating (CDR)	Memoria ^h	.83 (.56)	.77 (.62)	.75 (.47)	.612
	Orientación ^e	.44 (.44)	.34 (.46)	.38 (.44)	.372
	Solución problemas ^h	.7 (.59)	.63 (.54)	.69 (.48)	.617
	Asuntos de la comunidad ^h	.58 (.66)	.46 (.52)	.49 (.5)	.726

Hogar y tiempo libre ^h	.61 (.68)	.37 (.54)	.49 (.57)	.137
Cuidado personal ^h	.18 (.48)	.21 (.41)	.19 (.52)	.726
Puntuación total ^h	3.36 (2.71)	2.78 (2.5)	2.99 (2.27)	.364

*Nota. ^a valor p según la prueba de Kruskal-Wallis (significación estadística $p < .05$) entre niveles de FRCV. * $p < .05$. ** $p < .001$. Los datos son puntuaciones estándar y puntuaciones escalares para RBANS (Índices y puntuación global) y subpruebas de RBANS, respectivamente. Los datos son puntuaciones brutas para CDR y MMSE. ^b 5 valores perdidos. ^c 3 valores perdidos. ^d 8 valores perdidos. ^e 7 valores perdidos. ^f 9 valores perdidos. ^g 4 valores perdidos. ^h 6 valores perdidos.*

PI. c) ¿Es la DT2, el FRCV con mayor impacto en la disfunción cognitiva, y cómo se compara con otros factores de riesgo como la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad?

En cuanto al efecto aislado de los diferentes FRCV -específicamente: DT2, IMC, hipertensión y dislipidemia-, los resultados indicaron que solo la DT2 estaba directamente asociada con estas diferencias en el perfil cognitivo. La prueba de Mann-Whitney mostró que la presencia de DT2 afecta significativamente el rendimiento en pruebas de atención [$U(N_{\text{sin-DT2}} = 64, N_{\text{DT2}} = 122), = 3180, z = -2.082, p = .037, r = .32$], mostrando que los participantes con DT2 puntúan significativamente menos en el Índice de Atención RBANS ($Mdn = 60$) que los participantes sin DT2 ($Mdn = 68$), .

No hubo diferencias en el rendimiento en los subtests de repetición de dígitos entre participantes con y sin DT2.

4.3.4.2. Subtipos de DCL según DT2

PI. d) ¿La presencia de la DT2 influye en la manifestación de diferentes subtipos de DCL, tales como el DCL amnésico unidominio, DCL amnésico multidominio, el DCL no amnésico unidominio o el DCL no amnésico multidominio?

Para comprobar la influencia de la DT2 en la ocurrencia de tipos de DCL, en primer lugar, se dividió la muestra de pacientes con DCL en subtipos según los dominios cognitivos que presentan alterados, a partir de su rendimiento en los cinco índices de la RBANS: 1) atención, 2) lenguaje, 3) habilidad visual-espacial/constructiva, 4) memoria inmediata y 5)

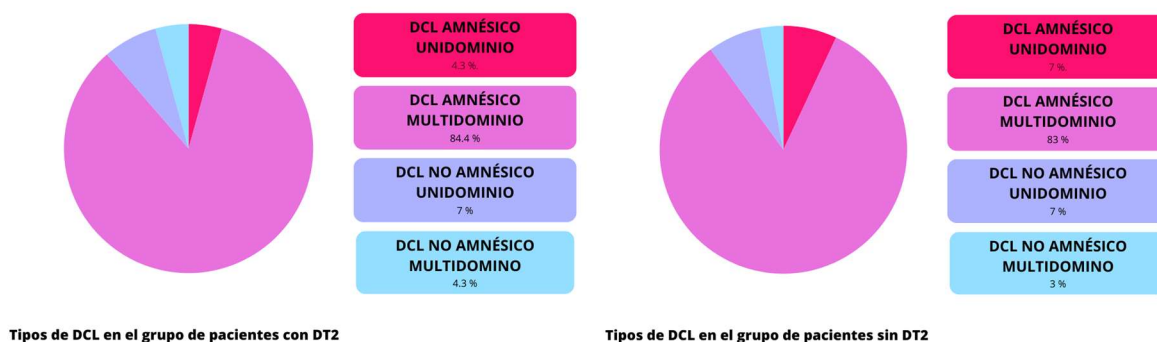
memoria diferida. El rendimiento fue clasificado a partir de las puntuaciones estándar obtenidas de los baremos de la herramienta, considerándose alterado un rendimiento por debajo de una puntuación CI de 80. Tras la operación, se obtienen los 4 tipos de DCL según dos criterios: la afectación en memoria (DCL amnésico vs. DCL no amnésico) y el número de dominios alterados (unidominio vs. multidominio). El resultado son 4 grupos distintos de DCL: 1) DCL- AU, 2) DCL- AM, 3) DCL- NU y 4) DCL- NM.

De la muestra global (N = 175; 10 casos perdidos) se comprueba que existe una clara mayor proporción del tipo DCL-AM ($n = 147$; 84.5 %), seguido de DCL-NU ($n = 12$; 6.8 %), DCL-AU ($n = 9$; 5.1 %) y, DCL-NM ($n = 7$; 4 %).

Tras la división de los pacientes según DT2 se realizan las comparaciones de los pacientes con DT2 ($n = 116$) y sin DT2 ($n = 59$). De manera gráfica, se puede observar que la distribución por tipos de DCL es muy similar en ambos grupos (Figura 3).

Figura 3.

Distribución de tipos de DCL según la presencia de DT2



Nota. Elaboración propia

Casi la gran mayoría de la muestra, por tanto, es DCL-AM (N = 175; 84.5%) sin que ésta mayor proporción esté determinada por la presencia de la DT2.

Para determinar qué variable puede estar determinando la ocurrencia de los diferentes tipos de DCL, se comprueba mediante la prueba U Mann-Whitney, que existen diferencias significativas en la distribución de la variable edad entre los dos grupos siendo más jóvenes en el grupo con DT2 (DT2, media edad 75.1 ± 0.5 ; sin DT2, media edad 78.3 ± 0.7 ; $p <$

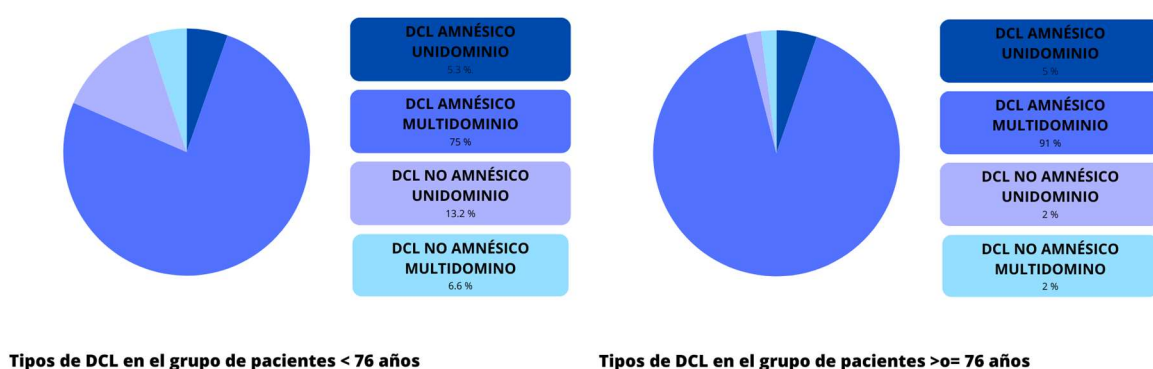
.001). Por tanto, en la muestra de pacientes estudiada, la variable edad emerge como un factor relevante siendo menor la edad media en el grupo de DCL-NU (media 70 ± 1.4) y DCL-NM (media 72.6 ± 2.5), que la edad de los pacientes que presentan DCL-AU (media 76.6 ± 2.2) y, DCL-AM (76.7 ± 0.5), siendo estas diferencias significativas tanto para el DCL-AU ($p < .001$) como para DCL-AM ($p < .003$).

4.3.4.2.1. Subtipos de DCL: variable edad

Como consecuencia, se decide estratificar la muestra en dos grupos de edad (65-75, $n = 76$; 76-85, $n = 99$) y comprobar si existen diferencias en la distribución de tipos de DCL entre ambos grupos de edad. Tras la realización de la prueba Chi cuadrado, emergen diferencias significativas entre ambos grupos de edad ($p = .010$) que ocurren con independencia de la presencia de la DT2; $\chi^2 (3, N = 175) = 11.3, p < .010, \eta^2 = .25$. Como se puede observar en la Figura 4. Como aspecto destacado, se evidencia que en el grupo de mayor edad casi la totalidad de DCL son DCL-AM (91 %).

Figura 4.

Distribución de tipos de DCL según grupos de edad (< 76 años vs. ≥ 76)



Nota. Elaboración propia

4.3.4.3. Variables relacionadas con la DT2

Pl. e) ¿Qué variables específicas relacionadas con la DT2 están más estrechamente asociadas con el rendimiento cognitivo? En concreto, el nivel de HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el tipo de tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO), la presencia de hipoglucemias y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DT2?

Para ver el efecto de las variables relacionadas con la DT2, en los diferentes perfiles de DCL, se toma en cuenta el subgrupo de pacientes con DT2. La prueba Kruskal-Wallis refleja que no hay diferencias significativas entre los 4 subtipos de DCL en ninguna de las variables estudiadas. Estas son: nivel de HbA1c en sangre, glucosa plasmática, tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO) y/o años transcurridos desde el diagnóstico de la DT2.

Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra de pacientes con DT2 según los cuatro subtipos de DCL se encuentran detalladas a continuación (Tabla 13).

Tabla 13.

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de pacientes con DT2 (N= 116) según los cuatro tipos de DCL

		DCL- AU (n=5)	DCL- AM (n=98)	DCL- NU (n=8)	DCL- NM (n=5)	Muestra Total (N=116)		
		M (SD)	M (SD)	M(SD)	M (SD)	M (SD)	p ^a	Tamaño del efecto
Edad (años)		72 (5.8)	76 (5.7)	69 (4.7)	71 (5)	75 (5.9)	13.2; .004*	0.18; r= .09
Índice Masa Corporal^c		28 (1.6)	30 (5.6)	26 (5.5)	37 (6)	30 (5.7)	23.2; .05	
Años de evolución de DT2		15 (11)	15.8 (8.8)	15.8 (10.1)	17 (9.9)	15.8 (8.7)	.158; .984	
Número de FRCV		1.8 (.8)	2 (.8)	2.3 (1)	2.6 (1.1)	2.9 (.8)	3.23; .357	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)	p ^b	Tamaño del efecto
Género	Femenino	4 (80)	48 (49)	2 (25)	95 (60)	57 (49)	3.97; .264	

	Masculino	1 (20)	50 (51)	6 (75)	2 (40)	59 (51)		
Educación^d	Preescolar	1 (20)	28 (29.8)	0 (0)	2 (40)	31 (28)	54.6; <.001 *	eta= .07
	Primaria	0 (0)	36 (38.3)	2 (28.6)	2 (40)	40 (36)		
						19 (17)		
	Secundaria baja	2 (40)	15 (16)	1 (14.3)	1 (20)	15 (13.5)		
	Secundaria alta	2 (40)	12 (12.8)	1 (14.3)	0 (0)			
	Técnico superior	0 (0)	2 (2.1)	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)		
	Diplomado	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)		
	Licenciatura o posgrado	0 (0)	0 (0)	3 (42)	0 (0)	3 (2.7)		
Consumo de alcohol^d	No	4 (80)	78 (83)	6 (75)	4 (80)	92 (82)	.354; .950	
	Sí	1 (20)	16 (17)	2 (25)	1 (20)	20 (18)		
Consumo de tabaco^e	No	5(100)	63 (67.7)	4 (50)	4 (80)	76 (68.5)	4.309 ; 6.35	
	Sí	0 (0)	5 (5.4)	1 (12.5)	0 (0)	6 (5.4)		

	Ex-fumador	0 (0)	25 (26.9)	3 (37.5)	1 (20)	29 (26.1)	
Hipertensión^f	No	3 (60)	19 (20)	2 (25)	1 (25)	25 (22.3)	4.439 ; .218
	Yes	2 (40)	76 (40)	6 (75)	3 (75)	87 (77.7)	
Dislipemia	No	0 (0)	24 (25.3)	2 (25)	1 (20)	27 (24)	1.715 ; .634
	Yes	5 (100)	71 (74.7)	6 (75)	4 (80)	86 (76)	
Síndrome de la Apnea Obstructiva^h	No	5 (100)	75 (81.5)	6 (85.7)	3 (75)	89 (82.4)	1.321 ; .724
	Yes	0 (0)	17 (18.5)	1 (14.3)	1 (25)	19 (17.6)	
Cardiopatía isquémica	No	5 (100)	75 (79)	6 (75)	3 (60)	89 (79)	2.470 ; .481
	Yes	0 (0)	20 (21)	2 (25)	2 (40)	24 (21)	
Enfermedad cardiovascularⁱ	No	5 (100)	88 (93.6)	6 (75)	4 (80)	103 (92)	4.868 ; .182
	Yes	0 (0)	6 (6.4)	2 (25)	1 (20)	9 (8)	
Arteriopatía periférica^f	No	4 (80)	86 (90.5)	5 (62.5)	5 (100)	100 (88.5)	6.699 ; .082
	Yes	1 (20)	9 (9.5)	3 (37.5)	0 (0)	13 (11.5)	
Genotipo Apoe^j	E2/ E2; E3/ E3	1 (25)	6 (9.5)	0 (0)	0 (0)	7 (9)	8.768 ; .187
	E2/ E4; E3/ E4	2 (50)	23 (36.5)	0 (0)	1 (50)	26 (34)	

*Nota. DCL-AU: DCL- Amnésico Unidominio, DCL-AM: DCL- Amnésico Multidominio, DCL-NU: No amnésico Unidominio, DCL-NM: DCL- No amnésico Multidominio. ^a Prueba de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas. ^b Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas. El valor de p ($p < .05$) indica diferencias estadísticas entre los grupos de tipos de DCL. * $p < .05$. ** $p < .001$. ^c 12 valores perdidos. ^d 2 valores perdidos. ^e 3 valores perdidos. ^f 1 valor perdido. ^g 1 valores perdidos. ^h 6 valores perdidos. ⁱ 26 valores perdidos. ^j 12 valores perdidos.*

4.3.4.4. Otras variables relacionadas con la función cognitiva

Pl. f) ¿Existe una relación significativa entre el DC y otros factores, tales como la edad, el género, el nivel educativo, la presencia del alelo APOE $\epsilon 4$, la depresión, el IMC, el consumo de alcohol y tabaco, la hipertensión, la dislipidemia y el colesterol? Además, ¿qué impacto tienen factores como el apoyo social percibido, la adherencia a la dieta mediterránea y el estado de salud global en la función cognitiva?

Para comprobar si existe correlación entre la función cognitiva y los posibles factores de riesgo, se calcula el coeficiente de correlación Rho de Spearman (r_s) entre todas las puntuaciones de las dimensiones de la RBANS y las pruebas que la componen, y variables como la edad, el género, el nivel de estudios, el IMC, consumo de alcohol, consumo de tabaco, presencia de hipertensión, dislipemia o colesterol. También, se realiza el cálculo para las variables apoyo social percibido, a través del DUKE-UNC, la adherencia a la dieta mediterránea, mediante el test PREDIMED y, el estado de salud global percibido, mediante el índice obtenido del EuroQol (EQ-VAS). Se toman en cuenta únicamente las correlaciones superiores a 0.4, consideradas como moderadas (excepcionalmente, se ha considerado como tendencia a la significación $r_s > .390$).

Tras el análisis, de nuevo la variable edad toma importancia en la muestra, evidenciándose una correlación negativa moderada entre los años de edad y la puntuación global cognitiva RBANS CI, en el sentido de a mayor edad, peor rendimiento cognitivo ($r_s(116) = -.429^{**}$, $p < .001$).

El nivel de estudios, así como también el apoyo social percibido (medido con el DUKE-UNC) correlaciona significativamente de manera positiva con la puntuación escalar de la prueba de la RBANS orientación de líneas; mostrando que a mayor nivel de estudios y percepción de apoyo social, mejor rendimiento (nivel de estudios vs. RBANS PE Orientación

de líneas $r_s(113) = .402^{**}, p < .001$; DUKE-UNK vs. RBANS PE Orientación de líneas $r_s(113) = .412^{**}, p < .001$.

Existe una tendencia hacia la correlación moderada entre los niveles de colesterol y el rendimiento en la prueba de aprendizaje de palabras, mostrando cómo un mayor porcentaje de colesterol está asociado a una peor puntuación en la prueba de la RBANS que forma parte del CI de memoria inmediata (RBANS PE Aprendizaje de palabras $r_s(112) = -.393^{**}, p < .001$).

El resto de las variables estudiadas no correlacionan de manera significativa con el funcionamiento cognitivo de la muestra.

Es importante mencionar que se han analizado algunas correlaciones entre factores de riesgo, encontrándose correlaciones positivas significativas entre el consumo de alcohol y consumo de tabaco ($r_s(115) = .468^{**}, p < .001$) y, entre consumo de tabaco y género ($r_s(116) = -.447^{**}, p < .001$). Además, en la muestra también existe una correlación significativa entre los niveles de depresión y el estado de salud global percibido (GDS total vs. EQ-VAS $r_s(115) = -.479^{**}, p < .001$) mostrando que en la muestra, a mayor estado depresivo menor percepción de estado de salud global.

4.3.4.5. Relación de las variables psicosociales y funcionales y la función cognitiva

Además, para completar los resultados se decide comprobar si, en el caso de los pacientes con DT2, existen diferencias significativas entre los subtipos de DCL, DCL-AM, DCL-U, DCL-AU y, DCL-NM, en las variables de carácter psicosocial y de estado funcional recogidas.

Al analizar las diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis, emergen diferencias significativas en las escalas de valoración funcional cognitiva y en la realización de tareas instrumentales diarias. Así, existen diferencias significativas por tipos de DCL, en la puntuación total de la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR); ($p = .042$) y en sus subescalas de Razonamiento y Solución de Problemas ($p = .043$) y Actividades Fuera de Casa ($p = .020$), así como en la escala total de *Actividades Instrumentales de la Vida Diaria* (IADL); ($p = .002$).

De las comparaciones, uno a uno, por tipo de DCL se obtiene que las diferencias significativas en la IADL suceden entre el grupo DCL-AM en comparación con el resto de subtipos, presentando una menor funcionalidad en las actividades instrumentales. En cuanto a la subescala razonamiento y resolución de problemas (CDR), las diferencias se limitan al DCL-

AM y el DCL-NM. En las actividades fuera del hogar (CDR), se encuentran diferencias tanto entre los grupos DCL-NU y DCL-NM, como entre este último y el DCL-AM. Con respecto a la puntuación total de la escala CDR, también se evidencian diferencias entre los grupos DCL-AM y DCL- NU (ver Tabla 14).

Tabla 14.

Diferencias significativas de las comparaciones uno a uno por tipo de DCL en IADL y CDR.

		DCL- AU (n= 5)	DCL-AM (n= 97)	DCL-NU (n= 8)	DCL-NM (n= 5)
		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
		<i>p^a</i>	<i>p^a</i>	<i>p^a</i>	<i>p^a</i>
		<i>r^d</i>	<i>r^d</i>	<i>r^d</i>	<i>r^d</i>
IADL		7.8 (.45)	5.9 (2.2)	7.63 (.74)	7.54 (.65)
	DCL-AM ^b	.029*		.018*	.019*
		.513 ³		.466 ²	.451 ²
CDR	Razonamiento y resolución de problemas	.65 (.5)	.73 (.5)	.31 (.26)	.6 (.42)
	DCL-AM ^c			.010*	
				.466 ²	
	Actividades fuera de casa	.2 (.28)	.53 (.5)	.44 (.42)	.3 (.3)
	DCL- NM ^c		.006*	.035*	
			.268 ¹	.188 ¹	
Total		1.6 (.65)	3.2 (2.25)	2.06 (1.11)	1.1 (.74)
DCL-NU ^c			.026*		
			.305 ²		

Nota. ^a Valor *p* según la prueba de *U* de Mann-Whitney (significación estadística * *p* < .05) entre los grupos de DCL. ** *p* < .001. ^d Tamaño del efecto según los criterios Cohen (1988): *r*¹ pequeño ² mediano ³ grande. ^b 1 valor perdidos. ^c 4 valores perdidos.

CAPÍTULO

5. Discusión

5.1. Introducción a la discusión

El presente estudio fue diseñado con el objetivo de describir la presencia de FRCV, específicamente, la DT2, hipertensión, hiperlipidemia e IMC > 30 kg/m², y estudiar su asociación con el rendimiento cognitivo en una muestra de adultos mayores (de 65 a 85 años) con DCL.

A nivel global, los resultados apuntan que una mayor presencia de FRCV no está asociada con un peor rendimiento cognitivo global en adultos mayores con DCL. No obstante, los pacientes en el grupo de alto riesgo parecen ser más propensos a tener un rendimiento significativamente peor en el dominio atencional en comparación con los de riesgo medio y bajo, específicamente en la tarea de repetición de dígitos. Los análisis muestran que la DT2 por sí sola parece ser el FRCV asociado con estas diferencias cognitivas, posiblemente mediado por el tiempo de evolución de la condición. Asimismo, la variable edad parece determinar el tipo de DCL, y no la DT2, ni tampoco ninguna de las variables específicas relacionadas con la DT2. Por último, se obtiene que tanto la edad, como el nivel de estudios y el apoyo social percibido están asociadas con el rendimiento cognitivo. A continuación se discuten con mayor detalle todos y cada uno de estos hallazgos.

5.2. Discusión en relación al objetivo 1

El objetivo 1 fue formulado con la finalidad de responder a la pregunta de investigación: *a) ¿Existe una asociación en forma de dosis-respuesta entre la presencia de FRCV y el rendimiento cognitivo global en adultos mayores con DCL?*

Con este primer objetivo, se pretendió evaluar si existe una relación dosis-respuesta entre la cantidad de FRCV y el rendimiento cognitivo general en pacientes mayores con DCL; es decir, determinar si una mayor presencia de FRCV está asociada con un peor rendimiento cognitivo en la muestra estudiada.

Nuestros resultados indicaron que la presencia de un mayor número de FRCV no se asociaba con un peor rendimiento cognitivo general ni con un deterioro funcional más acusado en las AVD. Sin embargo, resulta especialmente relevante que, a pesar de niveles similares de deterioro global entre los tres grupos, lo cual es coherente, dado que todos los participantes presentaban un diagnóstico de DCL, se observaron diferencias significativas en la edad. Este hallazgo sugiere que una mayor carga de FRCV podría estar vinculada a un inicio

más temprano del DC. La ausencia de diferencias en la medida global del deterioro puede explicarse por la propia configuración de la muestra ya que todos los participantes tienen diagnóstico de DCL, lo que homogeneiza y limita la variabilidad de esta medida. Cabe señalar que no fue posible incluir participantes sin DCL, ya que el estudio original del que se extrajo la muestra fue diseñado con otros fines. Como consecuencia, la muestra disponible no era óptima para explorar diferencias amplias en el rendimiento cognitivo general debido a su tamaño limitado y a la falta de un grupo control. Aun así, dentro del grupo de personas con DCL, las diferencias encontradas en la edad de los participantes adquieren un valor interpretativo relevante. Los participantes más jóvenes con una mayor carga de FRCV presentaban un estado cognitivo equiparable al de personas mayores con menor carga, con una diferencia media de cuatro años. Es importante destacar que no se encontraron diferencias significativas en otros factores demográficos, como el género o el nivel educativo.

Estos resultados son consistentes con estudios transversales que han identificado un inicio más precoz del DC en pacientes con DT2. Por ejemplo, Zúñiga et al. (2020) encontraron una mediana de 75 años (65–86) de inicio de los déficits cognitivos en pacientes con DT2, frente a 68 años en pacientes sin DT2 (65–79); (Zuñiga et al., 2020). Sin embargo, estos estudios se centran exclusivamente en la DT2 y no consideran el impacto acumulativo de otros FRCV. Además, deben interpretarse con cautela, ya que los estudios transversales no permiten establecer relaciones causales ni valorar adecuadamente los efectos que se desarrollan a lo largo del tiempo. De hecho, el riesgo vascular suele ejercer su impacto cognitivo tras años de exposición sostenida. A ello se suma que las personas de mayor edad tienden a presentar menos FRCV, en parte debido a modificaciones en el tratamiento farmacológico o a cambios fisiológicos como la pérdida de peso, los cuales también podrían estar relacionados con el curso del DC.

Por tanto, resulta especialmente importante considerar el momento vital en que se produce la exposición a los FRCV, así como su trayectoria longitudinal. En esta línea, diversos estudios longitudinales han aportado evidencia robusta sobre el impacto acumulativo de los FRCV a lo largo del tiempo (Adams & Grandpre, 2016; Beeri et al., 2009; Whitmer et al., 2005). Un ejemplo de esto sería la investigación de Whitmer et al. (2005) que, empleando un diseño de cohortes de tipo retrospectivo, evidenciaron que la presencia de múltiples FRCV en la mediana edad, se asociaba con un aumento sustancial del riesgo de demencia en etapas posteriores de la vida, siguiendo un patrón dosis-respuesta. A través de una puntuación

compuesta de riesgo cardiovascular, que incluía tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes, los autores identificaron un incremento del riesgo de demencia desde 1.27 (con un solo FRCV) hasta 2.37 en aquellos que presentaban los cuatro factores. Este patrón acumulativo ha sido respaldado por otros trabajos que señalan que la combinación de FRCV, además de acelerar el DC, intensifica el daño neuronal, con implicaciones sobre la plasticidad cerebral y el avance de los procesos neurodegenerativos (Adams & Grandpre, 2016; Beeri et al., 2009). Así, esta acumulación de factores puede ejercer un efecto sinérgico, potenciando el impacto individual de cada FRCV y exacerbando las alteraciones cognitivas. Además, investigaciones recientes han subrayado que esta relación no solo influye en la rapidez con la que se manifiesta el DC, sino también en la naturaleza y la gravedad de los síntomas clínicos, especialmente en personas con comorbilidades médicas o predisposición genética. En este sentido, es probable que los efectos acumulativos de los FRCV se modulen por características individuales, como la historia familiar de demencia o la coexistencia de otras condiciones de salud, lo que podría explicar variaciones en la expresión clínica del DC.

5.3. Discusión en relación al objetivo 2

El objetivo 2 fue formulado con la finalidad de responder a la pregunta de investigación: *b) ¿Existen diferencias en el perfil cognitivo entre los tres grupos de niveles de factores de riesgo cardiovascular: riesgo bajo, riesgo medio y riesgo alto?*

El propósito de este segundo objetivo fue identificar las diferencias en el perfil cognitivo entre los tres grupos de riesgo cardiovascular, en concreto, comparar y analizar el rendimiento cognitivo de los individuos en cada grupo para identificar posibles diferencias en cuánto las dimensiones cognitivas afectadas: memoria, atención, lenguaje y visoconstrucción.

Este segundo objetivo, trata de abordar el impacto de diferentes combinaciones de FRCV, en relación a dominios neuropsicológicos específicos. Nuestros resultados revelaron un efecto aditivo de los FRCV sobre el dominio atencional, ya que, en comparación con los participantes con niveles de riesgo más bajos, los participantes de mayor riesgo presentaron un peor rendimiento en la medida global atencional, estimado a partir del índice de atención de la RBANS. El índice atencional de la RBANS incluye las siguientes 2 pruebas: Codificación de Dígitos o *Digit Span* la cual evalúa la capacidad de atención inmediata o span atencional y la memoria de trabajo o span inverso, mediante la repetición de series de números

presentadas de manera oral y, la Codificación de Símbolos o *Coding*, que mide la velocidad de procesamiento, la atención alternante y la capacidad de memoria implícita en la adquisición de asociaciones entre unos símbolos y números, usando unas clave dadas. La competencia global en atención de los participantes en el grupo de mayor riesgo, es decir, y en resultado a nuestra calculadora de riesgo, participantes con DT2 y al menos otros dos factores de riesgo (hipertensión y/o dislipidemia y/o IMC > 30) fue menor en comparación con los niveles de riesgo más bajos. Este efecto puede atribuirse potencialmente a la prolongada exposición de los participantes de alto riesgo a estos factores. Las FRCV pueden provocar cambios estructurales y funcionales en el cerebro, lo que resulta en déficits atencionales. En particular, los participantes de alto riesgo exhibieron una atención verbal a corto plazo significativamente deteriorada (subprueba de repetición de dígitos) en comparación con los participantes de riesgo medio, cuyo rendimiento fue limítrofe. No encontramos relación entre un alto nivel de FRCV y un peor rendimiento en el resto de índices que componen la RBANS que miden otras funciones cognitivas, como son el índice visoespacial/visoconstrucción, índice de lenguaje y en los dos índices de memoria (inmediata y diferida), ni en las subpruebas que los componen.

Nuestros resultados son congruentes con hallazgos previos que sugieren que una elevada presencia de FRCV puede estar asociada con un DC, definido como, no amnésico (Bae et al., 2017; Makino et al., 2021). Tal y como se ha explicado en la introducción de este trabajo de tesis, el DC amnésico implica problemas significativos en la memoria, comúnmente asociado con la EA y otros tipos de demencia. Por otro lado, el DC no amnésico afecta a otras funciones cognitivas como la atención, el lenguaje, las funciones visuoespaciales y las funciones ejecutivas (como la planificación, la toma de decisiones y la flexibilidad mental), sin que la memoria sea el área afectada. En este sentido, Makino et al. (2021), en su estudio de cohorte retrospectivo realizado en japon, evaluaron la relación entre el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular, basado en los criterios establecidos por la OMS, y la incidencia de DC no amnésico en una muestra de adultos mayores sin demencia. Estos investigadores realizaron una medición global de riesgo cardiovascular con la acumulación de factores utilizando una fórmula específica basada en factores como la edad, el género, la presión arterial, los niveles de colesterol, el tabaquismo y la presencia de diabetes. Los hallazgos de esta investigación revelaron una asociación significativa entre el riesgo cardiovascular absoluto y la incidencia de DC no amnésico. Es decir que, los participantes con un mayor riesgo

absoluto tenían una mayor probabilidad de desarrollar DC no amnésico en comparación con aquellos con un menor riesgo. Los autores concluyeron que el riesgo absoluto de ECV puede ser un predictor útil para identificar a los adultos mayores en riesgo de desarrollar DC no amnésico (Makino et al., 2021).

De igual manera, la asociación del DCL no amnésico y el impacto acumulativo de los FRCV ha sido evidenciada en estudios transversales con muestras de adultos mayores con SM (Bae et al., 2017; Roberts et al., 2010). Bae et al. (2017), con una cohorte de 3,312 mayores de 70 años que vivían en comunidad (no muestras clínicas ni institucionalizadas), evaluaron si existía una mayor prevalencia de subtipo DCL no amnésico en pacientes con SM, según los criterios IDF, que incluyen obesidad central, hipertensión, triglicéridos, bajo colesterol HDL y resistencia a la insulina. El análisis de regresión logística multivariante reveló que la prevalencia del SM fue mayor en el DCL no amnésico que en aquellos cognitivamente sanos. El SM tuvo casi el doble de probabilidades de estar asociado con DCL no amnésico en ambos géneros después de ajustar por variables demográficas y clínicas; sin embargo, no hubo asociación entre el SM y el DCL amnésico (Bae et al., 2017). No obstante, en un estudio similar, Roberts et al. (2010) analizaron de forma transversal una cohorte de 1,233 participantes comunitarios, y encontraron dicha asociación únicamente cuando el SM estaba combinado con altos niveles de inflamación, sugiriendo que la inflamación podría mediar los efectos del SM en el DC. Estos autores sugieren que el SM podría contribuir al DC debido a la aterosclerosis cerebral y la disfunción endotelial, ambos relacionados con la respuesta inflamatoria del organismo a los FRCV. Este hallazgo sugiere que existen diferencias etiológicas en los subtipos de DCL, destacando la importancia del componente inflamatorio como mediador en el desarrollo del DCL no amnésico (Roberts et al., 2010).

Es importante señalar que, en la población de adultos mayores es más común encontrar múltiples FRCV, cuya presencia prolongada en el cerebro envejecido incrementa su impacto, favoreciendo la aparición y la progresión del DC. De entre los mecanismos propuestos, las alteraciones en la plasticidad cerebral y el daño neuronal inducido, desempeñan un papel clave en el DC (De la Torre, 2012). Específicamente, la carga adicional que imponen estos factores sobre un flujo sanguíneo cerebral ya reducido por el envejecimiento contribuye a la hipoperfusión cerebral. Esto se traduce en déficits hemodinámicos y una disminución del flujo a través de la alteración de diversas vías del sistema vascular, lo que podría representar un vínculo hacia estados más avanzados de

deterioro, incluida la EA. En este contexto, es fundamental considerar que, aunque la EA se define, principalmente, como un proceso neurodegenerativo, caracterizado por la acumulación de placas beta-amiloides y ovillos neurofibrilares, numerosos estudios han demostrado que los FRCV también desempeñan un papel importante en la hipoperfusión cerebral y la disfunción de la barrera hematoencefálica, favoreciendo la progresión del DC (Zlokovic, 2011).

En nuestra muestra, no se observaron diferencias significativas en otros dominios cognitivos, aunque investigaciones previas han reportado hallazgos contradictorios. Algunos estudios, utilizando la puntuación de riesgo cardiovascular de *Framingham* e imágenes extraídas mediante resonancia magnética, encontraron una asociación entre el alto riesgo cardiovascular y las disminuciones en el rendimiento cognitivo global, funciones ejecutivas y vocabulario, pero no en la memoria o las habilidades visuoespaciales (Aljondi et al., 2020; Kaffashian et al., 2013). En contraste, otros estudios han demostrado asociaciones con la memoria episódica, las habilidades visuoespaciales y la velocidad perceptual (Song et al., 2020).

La interrelación entre los diferentes dominios cognitivos dificulta el análisis del impacto que los problemas vasculares ejercen sobre la función cognitiva en adultos mayores con DCL. Las funciones ejecutivas, esenciales para el control de diversos procesos cognitivos, especialmente los relacionados con la memoria, juegan un papel central. El estudio de Chino et al. (2023), tuvo como objetivo explorar la posible interdependencia mutua entre la memoria y las funciones ejecutivas en pacientes con DCL. Los pacientes con DCL amnésico, observaron que el incremento en la organización del material durante tareas de memoria no mejoraba su rendimiento. En contraste, aquellos con DCL multidominio mostraban mejores puntuaciones a medida que el material se organiza progresivamente. Este hallazgo sugiere que los déficits en las funciones ejecutivas podrían tener un papel más relevante en el desempeño de tareas de memoria episódica de lo que se pensaba previamente (Chino et al., 2023). Como indican Abellán Martínez et al. (2019), la reducción típica del rendimiento cognitivo en tareas de memoria a lo largo del envejecimiento, y también, en participantes con posible EA, podría atribuirse más a una afectación en las funciones ejecutivas que a un deterioro primario de la memoria (Abellán-Martínez et al., 2019).

Existen estudios muy recientes en neuroimagen funcional que buscan encontrar las bases neurobiológicas que subyacen al daño cardiovascular. El estudio publicado por Humayra

et al. (2024), sugiere la existencia de una relación sólida entre las alteraciones funcionales cerebrales y el DC en las personas que sufren de riesgo cardiovascular, especialmente en adultos mayores. Este trabajo de revisión sistemática, incluyó un total de 10 estudios en los que se analizaron imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo y basada en tareas, con el fin de valorar la actividad y conectividad neuronal en pacientes con FRCV y su impacto en el DC. Los resultados apuntan a que existiría una reducción del flujo sanguíneo cerebral, y otros cambios vasculares asociados, que tienden a disminuir la capacidad del cerebro para activar áreas, como el giro frontal superior derecho, necesarias para las funciones cognitivas complejas. Los autores apuntan, que el impacto de las enfermedades cardiovasculares, altera la conectividad de las redes cerebrales. Específicamente, tras comparar los estudios seleccionados concluyen que, la actividad neuronal y los patrones de conectividad en el giro frontal superior derecho de individuos sanos, sería significativamente diferente al de individuos con riesgo vascular. Es decir que, el giro frontal superior derecho de individuos sanos, típicamente, muestra una activación robusta durante tareas que requieren atención y toma de decisiones, lo que está asociado con un mejor rendimiento cognitivo. En contraste, según indican, la activación en esta área se vería disminuida en pacientes con enfermedades cardiovasculares, lo que correlaciona con peor rendimiento en pruebas atencionales. La diferencia en los patrones de activación entre pacientes en riesgo vascular y personas sanas ilustra cómo la salud cardiovascular impacta directamente la función cerebral, particularmente en regiones críticas para tareas cognitivas. Sin embargo, las particularidades y complejidades del funcionamiento cerebral de los adultos mayores, destacan la necesidad de realizar más investigaciones mediante pruebas de neuroimagen, que aporten mayor conocimiento sobre los mecanismos subyacentes implicados.

5.4. Discusión en relación al objetivo 3

El objetivo 3 pretendía abordar la pregunta de investigación: *c) ¿Es la DT2, el FRCV con mayor impacto en la disfunción cognitiva, y cómo se compara con otros factores de riesgo como la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad?*

De este modo, el objetivo 3 perseguía determinar si la DT2 constituye el factor más significativo asociado con la disfunción cognitiva, en comparación con el resto de factores de riesgo en los individuos que conforman la muestra.

Al analizar de forma aislada los efectos de la DT2, el IMC, la hipertensión y la dislipidemia, los resultados mostraron una asociación directa entre la DT2 y las alteraciones en el perfil cognitivo, específicamente en el dominio atencional. Esta relación significativa se evidenció tanto en el rendimiento global de atención como, de manera específica, en la subprueba de amplitud de dígitos. Cabe destacar que, en objetivos previos, se observó que los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, es decir, aquellos con un mayor número de FRCV, presentaban un peor desempeño en tareas de atención. La DT2, como componente común entre los FRCV, podría desempeñar un papel central en el DC observado, amplificando el impacto combinado de estos factores en la función atencional de los adultos mayores con DCL.

En estudios transversales previos en los que se pretendía evaluar los efectos específicos en los dominios cognitivos en personas mayores con DT2 y DCL se encontraron resultados similares aunque con algunas discrepancias. Gao et al. (2015) evaluaron los efectos específicos de la DT2 en los perfiles neuropsicológicos, encontrando que el rendimiento en la prueba de amplitud de dígitos estaba más deteriorado en individuos con DT2 y DCL en comparación con los controles. En contraste con nuestros resultados, Gao et al. (2015) también reportaron diferencias en el rendimiento global mediante la prueba MMSE y en las funciones ejecutivas y visuoespaciales, evaluadas a través del diseño de bloques y la parte B de prueba TMT-B, así como en la memoria diferida, evaluada con la lista de aprendizaje de palabras de la RAVLT. Los factores relacionados con la DT2, como una mayor duración de la DT2, una HbA1c más alta y recibir tratamiento con insulina, también se asociaron con un nivel más bajo de funcionamiento cognitivo pero únicamente en las pruebas MMSE, diseño de bloques, en el recuerdo diferido de la RAVLT y en la prueba TMT-B (Gao et al., 2015). Las diferencias con nuestros resultados pueden ser debidas a que la muestra de Gao ($n=246$), es comparada con un grupo control sin DCL pero con DT2. Al comparar con una muestra de pacientes con DT2 y DCL emparejados 1:1 a razón de género, edad y nivel educativo con pacientes DT2 pero sin DC, es lógico que surjan diferencias significativas en la mayoría de dominios cognitivos, incluido el atencional. Es interesante destacar, que en el análisis del impacto de los factores relacionados con la DT2, también encontramos diferencias con nuestros resultados, ya que, en nuestra muestra la duración de la enfermedad, el control glicémico y el tratamiento con insulina no aparece como factor mediador, sí se ha visto evidenciado como asociado con peor rendimiento en el estudio anteriormente mencionado,

aunque no en la prueba de atención inmediata, span de dígitos ni en la de velocidad (TMT-A). No obstante, ambos estudios analizan de manera transversal una cohorte de adultos mayores con DT2, y evidencian el deterioro significativo en dominios cognitivos específicos, lo que pone de relieve la relación significativa entre la DT2 y el DCL.

Asimismo, la asociación del rendimiento en atención en adultos mayores ha sido también demostrada en estudios con muestras de pacientes con diferentes niveles de control glicémico. El estudio de Marseglia et al. (2016) tuvo como objetivo identificar los dominios cognitivos afectados por la diabetes con estudio poblacional de personas mayores de 60 años o más. En línea con nuestros resultados, la DT2 se relacionó con un menor rendimiento en la repetición de dígitos, además de en la velocidad de procesamiento y en la fluencia verbal semántica. En este caso, únicamente la DT2 mal controlada obtuvo una relación significativa en repetición de dígitos, independientemente de otros factores como la edad, sexo, educación, depresión, sobrepeso y obesidad, otros FRCV y actividad física. Pero puntualizan, estas asociaciones estuvieron presentes solo entre los no portadores de APOEε4. Las asociaciones de la DT2 con la velocidad de procesamiento (evaluada mediante el SDMT, que es una prueba similar a la de codificación, componente del índice global atencional de la RBANS, herramienta utilizada en nuestro estudio) y la fluencia semántica estuvieron presentes solo entre los participantes con otros FRCV. Además, en el análisis estratificado por edad (jóvenes <78 años frente a mayores ≥78 años), las asociaciones significativas de la diabetes con la velocidad y la fluencia verbal categórica estuvieron presentes solo en la cohorte de los más jóvenes, mientras que la asociación de la diabetes con la repetición de dígitos siguió siendo consistentemente significativa en ambos grupos de edad, pero con la interacción, estadísticamente significativa, de la DT2 y el APOE ε4 en la predicción del rendimiento en la repetición de dígitos (Marseglia et al., 2016).

Por el contrario, otros estudios transversales que han examinado los efectos neuropsicológicos de la DT2 en pacientes con DCL no encontraron diferencias significativas en pruebas de atención, incluida la amplitud de dígitos, al comparar pacientes con y sin DT2, con lo que, también existen hallazgos en los que la presencia de DT2 no añade ningún impacto cognitivo adicional sobre el DCL en términos de atención (W. Li et al., 2019). En el estudio de Li et al. (2019), en consonancia con lo reportado por Gao et al. (2015), los pacientes con DT2 y DCL mostraron un peor desempeño en varias pruebas neuropsicológicas en comparación con aquellos sin DCL. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las pruebas

cognitivas entre el grupo con DT2 y DCL y el grupo con DCL sin DT2. Este resultado indica que las diferencias en atención y otras funciones cognitivas podrían, en este caso, estar principalmente asociadas al DCL, más que a la presencia de DT2. Es decir, sería razonable esperar un peor rendimiento cognitivo en los pacientes con DCL frente a aquellos sin esta condición, independientemente de su estado diabético. En línea con lo encontrado en el estudio de Marseglia et al. (2016), los autores sugieren que el tratamiento de la diabetes podría tener un impacto positivo en la función cognitiva, lo que subraya la importancia de un buen manejo clínico de la DT2 en el DC en estos pacientes.

Como se puede extraer de la literatura existente, los resultados son contradictorios, además de que existe una posible influencia de factores de confusión obligando a ser cautelosos en la interpretación de los hallazgos. Las discrepancias en estos hallazgos pueden atribuirse a diferencias en las características de las cohortes, como muestras basadas en la comunidad frente a muestras clínicas, así como a la interacción de varios factores asociados con la DT2, incluyendo la duración de la condición, el tratamiento farmacológico y el monitoreo de la glucosa, entre otros, que pueden impactar la cognición. Para añadir complejidad, gran parte de la literatura existente sobre los efectos de los FRCV, tanto en combinación como en aislamiento (p.e., SM y/o DT2), se centra principalmente en poblaciones sin demencia, sin especificar diagnóstico de DCL, lo que incluye a participantes con DC asociado a la edad. Como resultado, es necesario realizar más investigaciones que se enfoquen específicamente en el DCL en adultos mayores con diversas comorbilidades. Comorbilidades como la presencia de problemas cardíacos o la presencia de otros FRCV, factores que pueden influir en la cognición, que són múltiples y su aislamiento en edades avanzadas resulta una tarea imposible de alcanzar. Un ejemplo de ello, ha sido evidenciado en estudios que han demostrado que la reducción de factores de riesgo, como el control de la hipertensión, la disminución de los niveles de colesterol y el mejor control de la glucosa en sangre, pueden reducir tanto la incidencia del DC como su progresión (Qiu et al., 2005; Whitmer et al., 2005). No obstante, esta asociación aún está por confirmar, ya que la hipertensión en la mediana edad está consistentemente asociada con la cognición, pero sus asociaciones con la hipertensión en la vejez son menos claras (Beeri et al., 2022). Por el contrario, factores de riesgo como la obesidad en la edad avanzada, habrían sido identificados como un posible factor protector contra la demencia. Por ejemplo, investigaciones han mostrado que un mayor IMC en edades avanzadas podría estar asociado con una menor

incidencia de demencia (Besser et al., 2014). Es importante considerar estos aspectos al analizar los datos, ya que los cambios en los factores de riesgo a lo largo del tiempo pueden confundir las verdaderas relaciones entre la edad y la función cognitiva. Los hallazgos, por tanto, subrayan la complejidad de la relación entre FRCV y la función cognitiva en diferentes etapas de la vida, lo cual limita la validez de la interpretación de los datos transversales y, determina la necesidad del seguimiento de DCL en adultos mayores con múltiples condiciones de salud, incluyendo los FRCV y otras comorbilidades.

5.5. Discusión en relación al objetivo 4

El objetivo 4 iba dirigido a responder a la pregunta de investigación: *d) ¿La presencia de DT2 influye en la manifestación de diferentes subtipos de DCL, tales como el DCL amnésico unidominio, DCL amnésico multidominio, el DCL no amnésico unidominio o el DCL no amnésico multidominio?*

Para ello, se decidió examinar el impacto de la DT2 en la prevalencia de distintos subtipos de DCL entre la muestra estudiada. Es decir, identificar si la presencia de DT2 está asociada con una mayor incidencia de algún subtipo específico de DCL, considerando las variaciones en las manifestaciones cognitivas asociadas a cada subtipo: DCL-AU, DCL-AM, DCL-NU y DCL-NM.

De la muestra global, se comprueba que existe una clara mayor proporción del tipo DCL-AM (84.5 %), seguido de DCL-NU (6.8 %), DCL-NU (5.1 %) y, DCL-NM (4 %). Tras la división de los pacientes según DT2, la distribución por tipos de DCL es muy similar en ambos grupos resultando en que casi la gran mayoría de la muestra es DCL-AM (84.5 %), sin que ésta mayor proporción esté determinada por la presencia de la DT2. Los resultados muestran, por tanto que, la distribución de los subtipos de DCL en la muestra estudiada no está determinada por la DT2. Sin embargo, la variable edad emerge como un factor relevante en la distribución de los diferentes tipos de DCL siendo los pacientes con DT2 significativamente más jóvenes (75.1 ± 0.5 años) que aquellos sin DT2 (78.3 ± 0.7 años). Además, los pacientes con DCL no amnésico, tanto unidominio (media 70 ± 1.4 años) como multidominio (72.6 ± 2.5 años), son más jóvenes que los pacientes con DCL-AU (76.6 ± 2.2 años) y DCL-AM (76.7 ± 0.5 años). Tras estratificar la muestra en dos grupos de edad (65-75 y 76-85 años), se observó una distribución significativamente diferente de los subtipos de DCL, independiente de la presencia de DT2. En el grupo de mayor edad (76-85 años), el DCL-AM representa casi la totalidad de los casos (91

%). Este patrón es coherente con la literatura, que sugiere que a medida que avanza la edad, tiende a producirse una afectación más global de las funciones cognitivas, siendo el subtipo DCL-AM más prevalente en edades avanzadas, mientras que los subtipos no amnésicos se observan con mayor frecuencia en personas más jóvenes (Villeneuve et al., 2009).

Estos hallazgos son consistentes con algunos estudios previos que sugieren que la edad y otros factores asociados, como los FRCV, influyen significativamente en la distribución de los subtipos de DCL. El estudio de Ganguli et al. (2013) investigó la incidencia del DCL y su relación con FRCV en una cohorte poblacional de 1,982 adultos mayores (78.6 ± 8.2 años) seguidos durante un período de 4 años. Los resultados mostraron que la incidencia de DCL aumentaba con la edad, sin influencia del sexo ni del nivel educativo. Adicionalmente, los autores destacaron que, esta mayor incidencia relacionada con la edad, se observó independientemente de los criterios utilizados para establecer la clasificación diagnóstica. No obstante, contrariamente a nuestros resultados, los autores identificaron varios FRCV que incrementan significativamente la probabilidad de desarrollar subtipos de DCL no amnésicos. Entre estos factores se encontraban la DT2 (Ganguli et al., 2013). Esto coincide con la evidencia acumulada que vincula los FRCV, especialmente la DT2, con un mayor riesgo de presentar DCL no amnésico o DCL de múltiples dominios (Ma et al., 2016; Valenza et al., 2020). En nuestra muestra, sin embargo, el subtipo predominante fue el DCL-AM. Esta aparente contradicción podría explicarse por diferencias metodológicas, como la distribución muestral o el uso de criterios diagnósticos más estrictos (punto de corte en -2 DT), lo que reduce la sensibilidad para detectar perfiles más sutiles de deterioro. Tal como señalan Ma et al. (2016), la selección de criterios diagnósticos más permisivos tiende a aumentar la proporción de subtipos como el DCL no amnésico unidominio, mientras que los criterios más estrictos, como los empleados en el presente estudio, tienden a identificar mayoritariamente casos de múltiples dominios. En este sentido, Camarda et al. (2018) investigaron el papel de diversos FRCV (hipertensión y fibrilación auricular), ECV y atrofia cerebral en diferentes subtipos de DCL en una cohorte hospitalaria. Los resultados mostraron que la ECV contribuye significativamente al riesgo de los subtipos de DCL no relacionados con la memoria, pero también al DCL-AM. Además, se observó que la atrofia cerebral estaba presente en todos los tipos de DCL, siendo más pronunciada en los subtipos de múltiples dominios. Este hallazgo apoya la idea de que la carga vascular puede afectar funciones ejecutivas, necesarias para una memoria eficaz. Así, el deterioro de las funciones ejecutivas podría mediar indirectamente en

los déficits de memoria, y contribuir a la transición hacia perfiles multidominio, incluso en pacientes con DCL inicialmente no amnésico.

El estudio de Ma et al. (2016), de diseño transversal, incluyó una muestra aleatoria de individuos sin demencia, de 65 años o más. Los resultados mostraron que, tanto el DCL-NU como el DCL-NM, se asociaron significativamente con la DT2. Además, el DCL-NU estuvo asociado con la hipertensión, antecedentes de ictus, el IMC elevado y la presión arterial alta. El DCL-NM también se relacionó con la presencia de hipertensión y la fibrilación auricular. Aunque nuestros datos no reprodujeron estas asociaciones, la diferencia podría explicarse por el menor tamaño muestral de nuestro estudio y la dificultad para realizar comparaciones entre subgrupos de escasa representación. Además, el uso de una herramienta como la RBANS, con menor capacidad para distinguir entre diferencias sutiles en el perfil cognitivo, que otras baterías más extensas, puede haber limitado la discriminación entre subtipos. El enfoque de Ma et al. (2016), que combinó evaluaciones neuropsicológicas amplias con análisis clínicos detallados, podría haber permitido una mayor sensibilidad para detectar estos patrones. Pese a estas limitaciones, nuestros resultados coinciden con los hallazgos de Villeneuve et al. (2009), quienes también observaron una mayor prevalencia de subtipos de múltiples dominios. Este estudio destaca, además, que una mayor carga vascular se asocia con peor rendimiento en funciones ejecutivas, incluso en casos de DCL amnésico, lo que refuerza la idea de un impacto transversal de los FRCV sobre diversos dominios cognitivos. Dado que las funciones ejecutivas y atencionales, actúan como soporte de procesos como la codificación y recuperación de la información, su afectación podría amplificar déficits en memoria y atención.

5.6. Discusión en relación al objetivo 5

El objetivo 5 fue planteado con el propósito de abordar la pregunta de investigación: *e) ¿Qué variables específicas relacionadas con la DT2 están más estrechamente asociadas con el rendimiento cognitivo? En concreto, el nivel de HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el tipo de tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO), la presencia de hipoglucemias y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DT2?*

Con este fin, se decidió evaluar la relación entre los parámetros específicos relacionados con la DT2, como son, el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c), el nivel de glucosa plasmática, el tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO), el tiempo de evolución

de la DT2 (años transcurridos desde el diagnóstico), y el rendimiento cognitivo, considerando las diferentes dimensiones cognitivas: la memoria, la atención, el lenguaje y la visoconstrucción/visoespacialidad.

En la muestra estudiada de pacientes con DT2, no hay diferencias significativas entre los 4 subtipos de DCL en ninguna de las variables estudiadas, siendo estas: nivel de HbA1c en sangre, glucosa plasmática, tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO) y/o años transcurridos desde el diagnóstico de la DT2.

Aunque estudios existentes proporcionan información sobre la relación entre DT2 y DCL, no abordan cómo dichas variables específicas relacionadas con la DT2 afectan a subtipos específicos de DCL. Un ejemplo de ello es el estudio de Valenza et al. (2020), en que evaluaron si la variable DT2 caracterizaba un perfil cognitivo específico en pacientes mayores. Además, también se exploró la asociación entre los niveles de HbA1c, la duración de la DT2, el tratamiento con insulina y/o ADO, y la cognición en pacientes mayores con DT2 encontrando algunos hallazgos significativos. Los datos resultantes mostraron que elevados niveles de HbA1c se asociaban con una reducción significativa en el rendimiento en memoria inmediata, en concreto en las puntuaciones del FCSRT recuerdo inmediato. Además, la duración de la DT2 se asoció con peor rendimiento en atención y habilidades visoespaciales. Más aún, el uso de insulina correlacionó inversamente con las pruebas de memoria y visoespaciales, y concluyen que los pacientes en tratamiento con insulina son más propensos a daño neuronal y DC (Valenza et al., 2020). El efecto del tratamiento DT2 ha sido evidenciado en otros trabajos prospectivos en los que se evaluaron los efectos de la terapia antidiabética en la conversión de DCL y DT2 a demencia. Ma et al. (2015) encontraron que el riesgo de demencia se redujo significativamente entre los pacientes que usaban agentes hipoglucemiantes orales en comparación con los tratados con insulina (Ma et al., 2015). Estos hallazgos han sido confirmados por otros estudios, que han encontrado que la DT2 aumenta el riesgo de demencia, principalmente en pacientes tratados con insulina (Muñoz-Rivas et al., 2004).

Aunque la literatura sobre el impacto de variables específicas de la DT2 en subtipos específicos de DCL es limitada, algunos estudios han investigado cómo la DT2 afecta funciones cognitivas concretas, como el dominio atencional, especialmente en muestras que incluían pacientes más jóvenes y sin DC, evidenciado en la medición basal. Por ejemplo, Van den Berg et al. (2010) llevaron a cabo un estudio longitudinal de 4 años que incluyó a 68 pacientes con DT2 y 38 controles (media 66 años; rango de 56 y 80) emparejados en edad, cociente

intelectual estimado y género (Van den Berg et al., 2010). Los participantes fueron evaluados mediante pruebas neuropsicológicas que valoraban su rendimiento en cinco dominios cognitivos: razonamiento abstracto, memoria, velocidad de procesamiento de la información, atención y funciones ejecutivas, y visoconstrucción. Los resultados mostraron que, en comparación con los controles, los pacientes con DT2 presentaban disminuciones significativas (moderadas) en la velocidad de procesamiento de la información y en la atención y funciones ejecutivas tanto al inicio del estudio como después de 4 años. Las disminuciones en visoconstrucción y memoria tuvieron una tendencia a la significación. Sin embargo, no se observó una aceleración en el DC en los pacientes con DT2 en comparación con los controles durante el período de seguimiento. A pesar de que los pacientes con DT2 mostraron un peor control glicémico, en un análisis secundario no encontraron una relación significativa entre los niveles de HbA1c y el DC dentro del grupo con DT2. Por consiguiente, a pesar de que el control glicémico era diferente entre los grupos, no tuvo un impacto directo o inmediato en el rendimiento cognitivo a lo largo de los 4 años de seguimiento. Además, se encontró que no hubo interacciones significativas entre los niveles de HbA1c y las funciones cognitivas en los pacientes con DT2, lo que sugiere que, el control glicémico no fue un factor determinante en los dominios cognitivos alterados. En cuanto al tratamiento farmacológico, se observó que los pacientes tratados con insulina tenían un peor rendimiento en términos de velocidad de procesamiento de la información, aunque esto no fue directamente comparado con los controles en cuanto a su influencia sobre el DC a largo plazo. En la comparación entre tratamientos (ADO e insulina) del estudio de Van den Berg, contrario a lo evidenciado en otros trabajos, no encontraron diferencias significativas en el DC entre los pacientes que recibían tratamiento con insulina y aquellos que utilizaban ADO. Si bien, los pacientes tratados con insulina tendían a tener un rendimiento peor en algunas funciones cognitivas, como la velocidad de procesamiento de la información, no hubo evidencia estadísticamente significativa que sugiriera que el tratamiento con insulina estuviera asociado con un mayor DC en comparación con el tratamiento con ADO a lo largo del seguimiento (Van den Berg et al., 2010).

De lo anterior se puede concluir, que aunque los participantes no cumplían criterios clínicos para DCL, los efectos de la DT2 en funciones cognitivas concretas, pueden ser detectables antes del desarrollo de un DC general, clínicamente significativo. Este hallazgo es relevante, ya que sugiere que los cambios cognitivos asociados con la DT2 podrían actuar

como precursores de un deterioro más severo. Sin embargo, aún no está claro si el tipo de tratamiento recibido (ADO o insulina) tiene un impacto directo en el DC y en su progresión, o si son factores relacionados con el tratamiento, tales como la gravedad o la cronicidad de la enfermedad, los que están influyendo en estos cambios cognitivos. Este posible sesgo debe ser considerado, ya que los pacientes tratados con insulina suelen presentar una forma más avanzada de la enfermedad, en la que los niveles objetivos de glucosa sanguínea no se alcanzan con cambios en el estilo de vida y otros medicamentos (Kirkman et al., 2012; Lyng, 2015).

A modo de resumen, a pesar de que los estudios existentes han descrito perfiles de DC en pacientes con DT2, con alteraciones moderadas en dominios como velocidad de procesamiento de información, funciones ejecutivas, visoconstrucción y memoria, se observa una falta de investigaciones sobre la manera en que las variables asociadas a la DT2 (como el control glicémico, el tratamiento farmacológico o la duración de la enfermedad), pueden influir en los subtipos de DCL. Estudios transversales previos sugieren que el DC podría presentarse en las fases tempranas de la enfermedad y progresar lentamente con el tiempo, lo que plantea la posibilidad de que no todos los pacientes con DT2 experimenten una progresión hacia un DC severo y, que por tanto, pero que exista un subgrupo de pacientes más vulnerable, definido por la interacción con otros factores de riesgo, como la hipertensión, el SM o el ApoE (Peila et al., 2002; Sandbaek et al., 2008). Dado que estos subtipos podrían reflejar mecanismos patológicos diferentes, este vacío en la investigación destaca la necesidad de estudiar cómo estos factores podrían determinar diferencias importantes en la presentación de los subtipos de DCL.

5.7. Discusión en relación al objetivo 6

El objetivo 6 fue formulado con la finalidad de responder a la pregunta de investigación: *f) ¿Existe una relación significativa entre el DC y otros factores de riesgo, tales como la edad, el género, el nivel educativo, la presencia del alelo APOE ε4, la depresión, el IMC, el consumo de alcohol y tabaco, la hipertensión, la dislipidemia y el colesterol? Además, ¿qué impacto tienen factores como el apoyo social percibido, la adherencia a la dieta mediterránea y el estado de salud global en la función cognitiva?*

Con este objetivo se pretendió determinar si alguna o varias de estas variables están ejerciendo de factores mediadores en la asociación del DC y la DT2.

Los resultados obtenidos evidencian, de manera clara, la influencia de diversos factores sobre el rendimiento cognitivo, destacando, especialmente, el efecto de la edad. Se observa una correlación negativa moderada entre la edad y la puntuación global cognitiva en la RBANS, lo que sugiere que un mayor envejecimiento se asocia, de manera progresiva, con un peor desempeño cognitivo. Este es un efecto destacado, ya que incluso dentro del grupo de pacientes con DCL, la edad surge como un factor determinante para la gravedad del deterioro. La consistencia de este hallazgo con la literatura previa es firme, ya que, la edad, como factor de riesgo no modificable, cuenta con una sólida evidencia como mediador en el DC. En esta línea, revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios basados en poblaciones clínicas y en poblaciones comunitarias, concluyen que la edad está fuertemente asociada a la función cognitiva, tanto en el envejecimiento normal, como en el DCL o DC-SD, y, además considerándose en este último, como un factor de impacto en la progresión hacia la demencia. En individuos de 65 a 84 años, la prevalencia de DCV-SD es mayor que la de la DV y, ésta aumenta exponencialmente con la edad, con un nivel de riesgo que se duplica cada 5.3 años. (Dichgans & Leys, 2017; Hu et al., 2017).

De igual manera, además de la edad, se encuentran correlaciones positivas significativas entre el nivel de estudios alcanzado y el apoyo social percibido y el desempeño en tareas específicas de la RBANS, particularmente en la prueba de orientación de líneas. En congruencia con lo ya evidenciado, en pruebas de orientación de líneas, como la *Judgment Line Orientation* (JLO); (Benton et al., 2012), ya que se había visto una influencia del nivel educativo en esta prueba (Caparelli-Dáquer et al., 2009). En nuestro estudio, es la única tarea que se ve correlacionada, no obstante, otros trabajos existentes, refuerzan, notablemente, la hipótesis de que un mayor nivel educativo, puede actuar como factor protector sobre el rendimiento cognitivo global. La reserva cognitiva, es un concepto que incluye variables como la ocupación profesional, el nivel educativo alcanzado o la actividad lectora, y su relación con la cognición, ha sido ampliamente estudiada, sugiriendo que una mayor reserva cognitiva podría mitigar el impacto del envejecimiento y de otros factores de riesgo sobre la función cognitiva en una amplia variedad de poblaciones de adultos mayores, como son parkinson, HIV-positivo, esclerosis múltiple y, personas con y sin deterioro cognitivo (Ciccarelli et al., 2022; Foley et al., 2012; Stern et al., 2020; Sumowski et al., 2014). En este contexto, un estudio

reciente analizó el papel de la reserva cognitiva en la relación entre el impacto de los FRCV y el rendimiento cognitivo en adultos mayores con DCL, y en adultos mayores con quejas subjetivas de memoria pero sin diagnóstico de DCL. A pesar de que, los resultados confirmaron que ciertos indicadores de la reserva cognitiva, como la ocupación profesional, el nivel de ingresos o la actividad física, se asocian con un mejor desempeño cognitivo, no se encontró que estos factores modificaran la relación entre la carga vascular y, las funciones atencionales y ejecutivas. Durrani et al. (2022) encontraron que, aunque estos factores estaban relacionados con un mejor rendimiento cognitivo en general, no lograron reducir, o moderar, el impacto negativo que las lesiones vasculares cerebrales tienen específicamente sobre la función ejecutiva. De lo anterior se puede deducir, por tanto que, el daño vascular tiene un efecto independiente y directo sobre la función ejecutiva, que no es compensado por la reserva cognitiva. Los autores concluyen que, aunque las personas con mayor reserva cognitiva pueden tener un mejor desempeño cognitivo en términos generales, lo que podría protegerlos ante el inicial avance del deterioro, esta ventaja no parece ser suficiente para mitigarlo cuando ya existe una carga vascular elevada. Asimismo, los autores añaden que, a diferencia de otras funciones cognitivas, la función ejecutiva depende en gran medida de la integridad de las conexiones fronto-subcorticales, que son particularmente vulnerables al daño vascular. Por tanto, es posible que la reserva cognitiva tenga más impacto en dominios como la memoria o el lenguaje, pero sea menos efectiva para compensar alteraciones en el control ejecutivo (Durrani et al., 2022).

Por otra parte, el apoyo social ha sido señalado, en estudios previos, como un elemento clave en la función cognitiva y emocional en personas mayores. Una posible explicación es que, el apoyo social inhibe el DC en las personas mayores, debido a que las actividades sociales ofrecen el desafío de una comunicación efectiva, y la participación en interacciones interpersonales complejas (Berkman, 2000; Yeh & Liu, 2003). En estudios longitudinales con adultos mayores comunitarios (N = 355; edad media = 77 años; % de mujeres = 55), el análisis de componentes principales se encontraron cuatro factores que capturaban diferentes dimensiones del apoyo social: apoyo emocional/informativo, interacción social positiva, apoyo tangible y apoyo afectivo. En línea con los hallazgos encontrados en nuestro estudio, los análisis de regresión lineal revelaron que tanto el apoyo emocional/informativo percibido como la interacción social positiva se asociaron significativamente con la puntuación total del índice RBANS (Pillemer & Holtzer, 2016).

Otro aspecto a destacar es que, el estudio de las relaciones entre factores de riesgo permite observar una correlación negativa entre los niveles de depresión y la percepción del estado de salud global. Nuestros resultados refuerzan la asociación de que un mayor estado depresivo puede influir de forma negativa en la salud general y en su autopercepción, puesto que ambos indicadores funcionan como una medida del bienestar psicológico y de la calidad de vida, y han sido ampliamente utilizados tanto en la población general como en personas con trastornos crónicos (Esteban & Peña et al., 2010; Sánchez-López & Dresch, 2008)

En lo que respecta a las variables metabólicas, se identifica una tendencia a la correlación negativa, en grado moderado, entre los niveles de colesterol y el rendimiento en la prueba de aprendizaje de palabras de la RBANS. Un mayor nivel de colesterol podría estar asociado, por tanto, con un peor desempeño en la memoria inmediata, lo que concuerda con estudios previos que vinculan la hipercolesterolemia con déficits en memoria y aprendizaje (Schreurs, 2010). No obstante, esta relación requiere una mayor exploración, debido a la variabilidad en los hallazgos reportados en la literatura, que apuntan a que su efecto podría depender de la edad, resultando de un efecto protector en edades más avanzadas (Lv et al., 2016). Cabe destacar que otras variables estudiadas, como el IMC, el consumo de alcohol y tabaco, la hipertensión y la dislipemia, no muestran correlaciones significativas con la función cognitiva en esta muestra. Su impacto parece ser menos determinante en comparación con los factores como la edad, la educación y el apoyo social, o bien, su influencia podría estar mediada por otros factores relacionados.

El análisis de las diferencias entre subtipos de DCL en los pacientes con DT2 revela diferencias significativas en la valoración funcional cognitiva y en la realización de actividades instrumentales diarias. Los resultados indican que el DCL-AM presenta mayores afectaciones funcionales en comparación con otros subtipos, con diferencias significativas en la puntuación total del CDR y en sus subescalas de razonamiento, solución de problemas y actividades fuera de casa. Además, las actividades instrumentales (escala total de IADL) muestran diferencias entre este subtipo y el resto de los grupos evaluados. Ambos resultados sugieren, que el DCL-AM podría representar una condición con un menor grado de funcionalidad diaria, lo que podría estar relacionado con la potencialidad de afectación que supone tener afectados varios dominios, entre ellos la memoria, y con una supuesta mayor carga patológica subyacente.

5.8. Discusión final

En esta tesis se ha analizado la relación entre los FRCV, particularmente la DT2, la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad, y el rendimiento cognitivo en adultos mayores con diagnóstico de DCL. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo global entre los grupos, ni en la funcionalidad diaria, pero sí un patrón diferencial en el dominio atencional, especialmente en la atención verbal a corto plazo, que se acentuó en individuos con mayor carga de FRCV. En concreto, se observó un efecto aditivo, de manera que los participantes con DT2 y al menos otros dos factores de riesgo (hipertensión, dislipidemia y/o IMC > 30) obtuvieron un rendimiento notablemente inferior en atención respecto a los grupos con menor riesgo. Entre los factores analizados, la DT2 se destacó como el más relacionado con estos déficits, mientras que otras variables tales como el IMC, la hipertensión y la dislipidemia no mostraron asociaciones consistentes. Este hallazgo coincide con estudios previos que han apuntado a la DT2 como uno de los FRCV más influyentes en el perfil cognitivo de los adultos mayores con DCL, especialmente en dominios no amnésicos como la atención (Gao et al., 2015).

Dado el papel destacado de la DT2 en la afectación cognitiva observada, se exploró en mayor profundidad la relación entre distintos parámetros específicos de esta condición, como los niveles de HbA1c, la glucosa plasmática, el tipo de tratamiento farmacológico (insulina y/o ADO), el tiempo de evolución desde el diagnóstico, y el rendimiento cognitivo, considerando diferentes dominios: memoria, atención, lenguaje y visoconstrucción/visoespacialidad. Sin embargo, los resultados no mostraron diferencias significativas entre los cuatro subtipos de DCL en ninguna de estas variables, dentro del grupo de pacientes con DT2. Esta ausencia de diferencias podría explicarse por la homogeneidad clínica de la muestra o por el posible efecto compensatorio de otros factores protectores no recogidos. La edad, en cambio, sí se mostró como una variable determinante en la clasificación por subtipos de DCL, no así la DT2. De hecho, los participantes con mayor carga de FRCV resultaron ser los más jóvenes, presentando un estado cognitivo comparable al de los grupos de mayor edad, con una diferencia media de cuatro años, lo que sugiere que la acumulación de FRCV podría acelerar el inicio del deterioro. Este hallazgo es coherente con estudios que advierten sobre los efectos acumulativos de los FRCV en la progresión del DC a través de mecanismos como la hipoperfusión cerebral y el daño vascular crónico (De la Torre, 2012; Zlokovic, 2011).

En cuanto a la distribución por subtipos, como se ha discutido en líneas anteriores, el DCL-AM se reveló como el más frecuente entre los individuos con alta carga de FRCV, no obstante, como se ha discutido en líneas anteriores, esta tendencia puede reflejar tanto la progresión natural del DC con la edad como el efecto combinado de la carga vascular elevada. A su vez, el DCL-AM, se asoció con un mayor grado de afectación funcional en comparación con los otros subtipos. Este subtipo mostró diferencias significativas en el desempeño funcional (CDR, IADL), particularmente en áreas como el razonamiento, la resolución de problemas y las actividades fuera del hogar, lo que coincide con estudios que han vinculado el DCL-AM con mayor carga patológica y riesgo de progresión a demencia (Busse et al., 2006). Aunque la literatura ha vinculado los FRCV con subtipos no amnésicos, en nuestro estudio, la asociación entre DT2 y déficits atencionales podría haber contribuido indirectamente a un perfil más globalmente comprometido. Hecho añadido a que, la aplicación de unos criterios diagnósticos estrictos pudo también favorecer la mayor prevalencia de subtipos multidominio en la muestra. Por otro lado, factores como el nivel educativo y el apoyo social percibido mostraron una correlación negativa significativa, con algunos dominios cognitivos, particularmente con el rendimiento visoespacial, en línea con estudios que destacan el papel protector de los factores psicosociales frente al DC (Seeman et al., 2001). En cambio, otras variables analizadas, como el IMC, el consumo de alcohol y tabaco, la hipertensión y la dislipidemia, no evidenciaron asociaciones consistentes con el rendimiento cognitivo en las pruebas aplicadas. Tampoco se hallaron asociaciones significativas entre el genotipo APOE $\epsilon 4$ y el perfil cognitivo o los subtipos de DCL, probablemente debido a la baja variabilidad genética en la muestra. En cuanto a los síntomas depresivos, se encontraron diferencias según el nivel de riesgo cardiovascular, con mayores puntuaciones en los grupos de riesgo bajo (más edad) y alto (más jóvenes con más FRCV), lo que podría reflejar la interacción entre edad, carga de enfermedad y estado anímico.

La contribución de los FRCV a la hipoperfusión cerebral, la alteración de la barrera hematoencefálica y el deterioro de redes funcionales cerebrales sugiere un papel más relevante de lo que se asume tradicionalmente en la progresión del DCL y, potencialmente, de la demencia. En conjunto, estos resultados refuerzan la necesidad de un enfoque integrador que contemple tanto factores vasculares como neurodegenerativos, junto con variables psicosociales, como determinantes clave en el desarrollo, evolución y caracterización clínica del DCL en adultos mayores. Esta perspectiva, que otorga un peso

creciente al papel de los FRCV en la fisiopatología del DC, cuenta con un respaldo cada vez mayor en la comunidad científica, y resulta indispensable para una comprensión más completa del DC. Más aún, si cabe, en la población de edad avanzada, en la que, como se ha demostrado, la coexistencia de múltiples FRCV es frecuente, y su impacto se ve potenciado por los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. Adoptar este enfoque mixto es crucial para entender cómo la presencia de los FRCV en adultos mayores puede no solo determinar el perfil clínico del DC, sino también favorecer su progresión hacia la demencia. No obstante, como ya se ha mencionado, es importante interpretar con cautela los hallazgos obtenidos mediante análisis transversales, ya que el impacto del riesgo cardiovascular sobre la cognición, puede no llegar a manifestarse hasta después de varios años de exposición sostenida. Asimismo, la manifestación del deterioro, puede ocurrir incluso cuando menos FRCV activos tiene el individuo, debido a cambios en su tratamiento médico, pérdida de peso o fragilidad, factores que, paradójicamente, también podrían estar relacionados con el propio DC. En este sentido, es pertinente remarcar de nuevo, la importancia de la variable tiempo, como un elemento esencial para comprender el efecto acumulativo y de largo plazo de los FRCV sobre la cognición, así como, para delimitar su contribución específica en los distintos subtipos de DCL.

5.9. Limitaciones

Este estudio debe considerarse teniendo en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, el diseño transversal únicamente permite describir, y realizar estimaciones sin poder establecer causalidad. De la misma manera, la evaluación de los pacientes se realiza en un único momento, lo que impide observar la evolución natural del DC, un proceso altamente dependiente del tiempo. En segundo lugar, dado que los participantes en el estudio son pacientes ambulatorios mayores de servicios de geriatría y endocrino, de varios hospitales públicos de Cataluña, los hallazgos actuales no pueden extrapolarse a otros grupos de población. Así, los resultados no son representativos de la totalidad de la población española, pero sí podrían generalizarse a una gran población de adultos mayores sin demencia, pertenecientes a las generaciones llamadas *baby boomer* y generación silenciosa. Por lo tanto, los resultados representan a individuos con DCL entre 65-85 años de edad con diferentes co-ocurrencias de FRCV y grados de severidad residentes en Cataluña.

Una de las limitaciones más importantes, son las diferencias significativas observadas en la edad en la clasificación de la muestra lo que sugiere que la variable edad podría estar influyendo en los déficits cognitivos y en otros parámetros clínicos, haciendo difícil aislar el efecto de los FRCV. Hay que añadir a lo anterior que, la conformación de los grupos basada en la presencia de FRCV determina una mayor dificultad en la interpretación de los hallazgos al atribuir el efecto a un conglomerado de factores. De la acumulación de factores en un mismo individuo, no se ha observado un efecto acumulativo, entre el número de FRCV y el rendimiento cognitivo global, ya que, aunque se observan diferencias en dominios específicos (por ejemplo, el atencional), no se refleja un DC progresivo en función del incremento de FRCV. Esto puede ser debido a la unificación en el grado de déficit cognitivo, ya que todos están clasificados como DCL. Asimismo, el mayor tiempo de evolución de la diabetes en el grupo de alto riesgo podría ser un factor determinante en las diferencias encontradas, independientemente de otros FRCV. El predominio de pacientes con DCL-AM limita la generalización a otros subtipos, ya que la distribución no parece explicarse únicamente por la DT2. Esta limitación podría deberse a criterios de clasificación más exigentes o a una mayor prevalencia real de este subtipo en la muestra.

Otro aspecto a tener en cuenta es que, la creación de los grupos de riesgo cardiovascular se basó en una calculadora inspirada en modelos reconocidos, pero que asigna un peso elevado a la DT2, lo que pudo influir en la composición, especialmente del grupo de alto riesgo. También, al no considerar la duración ni la severidad de los factores, y al no ser una herramienta validada, podría haber reducido la sensibilidad para captar gradientes más sutiles en el riesgo cardiovascular y en su relación con el DC. La clasificación diseñada, aunque facilitó una clasificación práctica, también implicó omitir otras comorbilidades que hubieran aportado una exploración más compleja de los datos. Del mismo modo, el análisis contempló algunos factores, como el tabaco, el alcohol, el SAOS, la cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y APOE4, pero dejó fuera otras condiciones médicas, como la enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca o renal, limitando así la precisión del impacto real de los FRCV en la salud cognitiva.

Una limitación adicional del presente estudio está relacionada con la herramienta empleada para la evaluación cognitiva, la batería neuropsicológica RBANS. Si bien se trata de un instrumento útil para el cribado y caracterización general del perfil cognitivo, presenta ciertas limitaciones importantes. En primer lugar, los índices compuestos que ofrece se

construyen a partir del promedio de subpruebas que evalúan habilidades cognitivas heterogéneas dentro de un mismo dominio, lo cual puede enmascarar déficits específicos o generar puntuaciones engañosas cuando existen discrepancias marcadas entre subtests. Es decir, una puntuación media puede no reflejar fielmente el rendimiento cognitivo real del paciente. Otro aspecto relevante es su escasa cobertura de las funciones ejecutivas, especialmente importantes en deterioro de origen vascular, lo que pudo influir en la identificación de los subtipos de DCL. Aunque inicialmente se observó una relación entre DT2 y déficits en dominios no amnésicos como la atención, esta asociación desaparece al clasificar los subtipos, posiblemente debido a la propia herramienta, la distribución de la muestra o los criterios de clasificación. Además, la dificultad de analizar los dominios cognitivos por separado, dado que no funcionan de forma independiente, complica la interpretación de los resultados. Las funciones cognitivas están estrechamente interrelacionadas, por lo que un déficit en un área puede repercutir en otras sin que exista daño directo. Esto significa que un déficit primario en un área, por ejemplo, la atención, puede tener un efecto dominó y alterar el rendimiento en otras áreas cognitivas, como la memoria, el lenguaje o incluso las habilidades visoespaciales. De hecho, como se señala en estudios recientes, el deterioro de redes como la red por defecto o la red ejecutiva central, puede afectar simultáneamente múltiples dominios cognitivos (Chino et al., 2023; Mura et al., 2023). Así, aunque la RBANS permite calcular índices por dominio, estos deben interpretarse con cautela, ya que podrían reflejar alteraciones en funciones que actúan como soporte, limitando la precisión para identificar la naturaleza de los déficits observados.

Otra posible fuente de sesgo se relaciona con el diseño inicial del estudio, ya que éste fue concebido para un propósito distinto al que llevamos a cabo. Nuestra muestra corresponde a una selección derivada de una muestra mayor, lo que limita la generalización de los resultados. Al haber sido diseñado originalmente para otro fin, no ofrece la misma precisión o sensibilidad para los objetivos específicos que perseguimos en el presente trabajo. La realización simultánea del estudio DIALCAT en varios centros sanitarios, junto con un protocolo extenso, pudo generar heterogeneidad en la administración de los cuestionarios, afectando la calidad y consistencia de los datos, como refleja el elevado número de casos perdidos, lo que puede comprometer la validez externa. Asimismo, la selección muestral a demanda contribuyó a un reparto desigual entre grupos, lo que obligó al uso de técnicas no paramétricas, limitando la interpretación de los resultados.

5.10. Implicaciones

5.10.1. Implicaciones para la práctica clínica

La evidencia acumulada indica que el DCL constituye una entidad clínica heterogénea, con múltiples presentaciones y factores etiológicos implicados. Este estudio muestra que el DCL en adultos mayores de 65 años con alta carga de FRCV se asocia con un peor rendimiento, especialmente en el dominio atencional, en comparación con pacientes de menor riesgo. Estos hallazgos refuerzan la idea de que los FRCV contribuyen significativamente a muchos casos de DCL, al menos en población de edad avanzada.

Un aspecto clínico crucial es la inadecuación de ciertos criterios diagnósticos tradicionales, como los propuestos por Petersen (1997), para detectar DCL en pacientes con perfil vascular. Estos criterios, centrados en déficits cognitivos, no integran sistemáticamente la influencia de los FRCV. Esto ha llevado a una subestimación del componente vascular en la práctica clínica. Afortunadamente, en los últimos años se ha avanzado hacia una visión más integradora del DCV y de las formas mixtas, en las que se reconoce la patología vascular como factor contribuyente. Ejemplo de ello son las directrices del NIA-AA, utilizadas en este estudio, que ya contemplan dicha influencia (Albert et al., 2011). Por tanto, se hace imprescindible llevar a cabo una evaluación exhaustiva del riesgo vascular junto con una valoración integral de la función cognitiva, abarcando todos los dominios y monitorizando su evolución. Aunque el impacto detectado en el dominio atencional pueda parecer leve, pues muchas personas mayores mantienen rutinas con pocas exigencias cognitivas, dicho deterioro puede ir repercutiendo, de forma progresiva, en la vida diaria. La combinación de pruebas clínicas, entrevistas y análisis de laboratorio orientadas al control del riesgo vascular, junto con evaluaciones neuropsicológicas estandarizadas, debe convertirse en una estrategia clave en la atención primaria, especialmente en adultos mayores con múltiples FRCV, incluida la DT2.

La identificación de los FRCV asociados con el DCL sugiere que su control puede ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de desarrollar DC. En esta población, con alta prevalencia de demencia, depresión y discapacidades funcionales (Koene et al., 2016; Leritz et al., 2011), la disfunción cognitiva tiene un impacto considerable sobre la calidad de vida. En pacientes mayores con DT2, además, se ha asociado con un mal control metabólico (Mansur et al., 2018). La evidencia indica que un manejo clínico adecuado puede reducir los déficits cognitivos (Marseglia et al., 2016; Ryan et al., 2006). No obstante, mejorar la adherencia al

tratamiento en adultos mayores no depende únicamente de la motivación. Es fundamental monitorear el control glucémico, ajustar la medicación y ofrecer intervenciones complementarias que protejan contra los déficits cognitivos. Estas intervenciones incluyen programas de terapia cognitivo-conductual, ejercicio físico, manejo del estrés y grupos de apoyo (Engel et al., 1977; Furlano et al., 2023; Gao et al., 2015; Messier & Gagnon, 2009). También es importante considerar el impacto de la carga del cuidado, que suele recaer en las familias. En países como EE.UU. y Canadá, los costes asociados a los cuidadores informales alcanzan cifras significativas (*Caregiver Statistics: Demographics*, 2016). En este contexto, las intervenciones no farmacológicas (INF), como las técnicas psicológicas basadas en evidencia, pueden aliviar esta carga, mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir los costes sanitarios. Sin embargo, su implementación en la atención cardiovascular aún es limitada (Castellano-Tejedor, 2022). Las INF dirigidas a ECV deben centrarse en el autocuidado, la adherencia terapéutica y el seguimiento diario de parámetros clave como la glucosa en la DT2. La literatura destaca la eficacia de los enfoques cognitivo-conductuales para promover hábitos saludables, reducir el estrés, fomentar la autoeficacia y facilitar cambios sostenibles en el estilo de vida (Christian et al., 2010; Fiqri et al., 2022; Hankonen et al., 2015; Zhang et al., 2021). Además, herramientas digitales como las aplicaciones de mHealth basadas en este enfoque han mostrado ser útiles para mejorar el control de la DT2 en adultos mayores (Vázquez-de Sebastián et al., 2021).

En la práctica, se requieren estrategias integradas que aborden simultáneamente los FRCV y los trastornos mentales, dada su frecuente coocurrencia y el posible efecto multiplicador del deterioro (O'Neil et al., 2015)(Stein et al., 2019). Nuestros hallazgos confirman que el envejecimiento, la salud cardiovascular y la función cognitiva están estrechamente relacionadas. Las intervenciones clínicas podrían, por tanto, marcar una diferencia sustancial en la prevención o desaceleración del DC, especialmente si se aplican en fases tempranas. Cuando las funciones ejecutivas, la memoria y la atención están comprometidas, la adherencia al tratamiento médico y la capacidad de autocuidado también se ven afectadas, lo que puede acelerar la progresión del deterioro e incrementar los riesgos de hospitalización o mortalidad. Por ello, las estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como INF, deben orientarse a preservar estas funciones. Evidencias recientes sugieren, además, que un bajo rendimiento en pruebas de aprendizaje verbal podría estar mediado por

déficits en las funciones ejecutivas, lo cual refuerza la necesidad de incluir entrenamiento ejecutivo en futuras intervenciones dirigidas a pacientes con DCL (Chino et al., 2023).

5.10.2. Implicaciones para la investigación

Dada la naturaleza transversal del presente estudio, resulta esencial profundizar en la relación entre los FRCV y la cognición mediante investigaciones longitudinales y prospectivas. Este tipo de estudios permitiría analizar cómo evoluciona el impacto de distintos FRCV, sobre el DCL a lo largo del tiempo, distinguiendo mejor entre los efectos de la edad, la duración de la enfermedad y otras variables clínicas. Es especialmente relevante incluir cohortes que abarquen distintas etapas del ciclo vital, desde la infancia hasta la mediana edad, y realizar un seguimiento prolongado (por ejemplo, de 10 a 30 años). Esto permitiría identificar ventanas críticas de intervención y evaluar si ciertos FRCV ejercen un mayor impacto cuando ocurren en etapas tempranas de la vida. Asimismo, variables como la frecuencia y el control de las hiperglucemias, los niveles de HbA1c o la coexistencia de otros FRCV pueden ayudar a comprender qué mecanismos están implicados en la aparición del DCL y qué perfiles pueden encontrarse.

Gran parte de la literatura actual se ha centrado en poblaciones sin demencia sin especificar el diagnóstico de DCL. Esto ha llevado a una mezcla de participantes con envejecimiento cognitivo asociado a la edad y con DCL, lo que dificulta la extrapolación de los resultados. Por tanto, es necesario que futuros estudios distingan de forma rigurosa entre estos grupos y analicen específicamente cómo los FRCV afectan a pacientes con DCL, considerando también la presencia de comorbilidades frecuentes como la depresión o el SM. Adicionalmente, los estudios deben basarse en modelos de riesgo cardiovascular validados y analizar los efectos, tanto de FRCV aislados como de sus combinaciones, prestando atención a su intensidad y evolución. Solo así se podrán identificar los perfiles cognitivos más vulnerables y desarrollar estrategias personalizadas de prevención y tratamiento. La investigación de muestras más amplias y diversas en cuanto a edad, condición clínica y nivel de riesgo, permitirá avanzar hacia un conocimiento más preciso de los mecanismos subyacentes al DC.

De la misma manera, resulta esencial ampliar el foco de atención, desde una perspectiva estrictamente clínica hacia una visión de salud pública, dado que el aumento en la esperanza de vida en pacientes con ECV, sugiere que la prevalencia del DCL y la demencia

seguirá creciendo en las próximas décadas. Investigar los factores modificables, antes de la aparición de síntomas evidentes, será clave para el diseño de intervenciones preventivas eficaces. En este contexto, la adopción del modelo biopsicosocial representa una herramienta fundamental para integrar aspectos biológicos, psicológicos y sociales en la investigación sobre salud cardiovascular y cognitiva. Aunque su implementación en la investigación médica aún no está plenamente extendida, este enfoque permite desarrollar intervenciones más holísticas que abordan los múltiples factores implicados en el DC (Engel et al., 1977). Explorar cómo interactúan los FRCV con variables como la actividad física, la alimentación, la predisposición genética, el uso de fármacos o ciertos patrones de comportamiento puede ayudar a esclarecer qué factores actúan como mediadores, potenciadores o protectores frente al DC, aspectos aún por conocer.

A pesar de que se reconoce que un mejor control de los FRCV podría ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de DCL y retrasar su progresión a demencia, aún queda mucho por comprobar empíricamente (Ganguli et al., 2013). Por ello, resulta prioritario continuar investigando esta compleja relación, con el fin de desarrollar medidas preventivas efectivas, mejorar la calidad de vida en la vejez y optimizar los recursos en salud pública.

CAPÍTULO

6. Conclusiones



6. Conclusiones

En nuestra muestra de adultos mayores con DCL, la mayor presencia de FRCV parece determinar un peor estado cognitivo en la forma de un gradiente de severidad no en el estado cognitivo general, sino en el dominio de la atención. Estas diferencias en el perfil cognitivo aparecen antes en los participantes con una mayor presencia de FRCV. Los hallazgos sugieren que la DT2, por sí sola, es el único factor estudiado que determina estas diferencias. Las limitaciones presentes, inherentes a los estudios transversales con muestras intencionales, y el beneficio demostrado de estrategias preventivas, hacen imperativo avanzar en la investigación, sobre cómo diferentes FRCV a lo largo de la vida, pueden influir en el perfil de adultos mayores con DCL y los factores que median este DC.

Las conclusiones de la presente tesis son las siguientes:

- Asociación entre los FRCV y la función cognitiva (preguntas a y b): En nuestra muestra de adultos mayores con DCL, no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo global entre los grupos con distinto número de FRCV. Sin embargo, sí se observaron diferencias específicas en el dominio atencional, lo que sugiere un efecto en forma de gradiente, donde una mayor carga de FRCV se asocia con un peor rendimiento atencional. Estas diferencias aparecen de forma más temprana en individuos con mayor carga de riesgo, lo que indica un posible inicio más precoz del deterioro, aunque no necesariamente mayor severidad en el momento de evaluación.
- Impacto específico de la DT2 (preguntas c y e): Entre todos los FRCV analizados, la DT2 fue el único factor que mostró una asociación significativa con un menor rendimiento atencional, especialmente en la atención verbal a corto plazo (amplitud de dígitos). No se observaron relaciones significativas entre el rendimiento cognitivo y otras variables metabólicas asociadas a la DT2, como los niveles de glucosa, HbA1c, el tipo de tratamiento o la duración de la enfermedad. Estos resultados respaldan la hipótesis de que la DT2 tiene un impacto diferencial en el DC, aunque las inconsistencias en la literatura requieren de más estudios con diseños longitudinales, que controlen

variables como distintas comorbilidades, la duración de la enfermedad y el control metabólico.

- Perfil cognitivo y subtipos de DCL (pregunta d): No se encontraron diferencias en la distribución de subtipos de DCL según la presencia o ausencia de DT2. Sin embargo, la edad fue un factor relevante, ya que los pacientes con DT2 resultaron ser significativamente más jóvenes, y los participantes con DCL no amnésico también presentaron menor edad que aquellos con DCL amnésico, a la vez que, predominó el DCL amnésico en el grupo de mayor edad (76–85 años). Esto sugiere que los FRCV podrían estar relacionados con una aparición más temprana del DC no amnésico, y que la progresión natural del deterioro podría dirigirse hacia un perfil multidominio.
- Relación con variables sociodemográficas, clínicas y de salud general (pregunta f): Un mayor nivel educativo y el apoyo social percibido se asociaron con mejor rendimiento cognitivo, actuando como factores protectores. En contraste, la depresión y una percepción negativa del estado de salud global se relacionaron con un mayor DC. La edad también mostró influencia en varios dominios cognitivos, mientras que otras variables como el IMC, el consumo de alcohol y de tabaco, la hipertensión y la dislipidemia, no mostraron correlaciones significativas con el rendimiento cognitivo en esta muestra. El colesterol total se asoció negativamente con la memoria inmediata, pero este efecto parece moderado por la edad.
- Dominio funcional y subtipos de DCL: El subtipo DCL-AM presentó mayores afectaciones en la funcionalidad diaria que los demás subtipos, lo que sugiere un mayor impacto clínico y una posible progresión posterior hacia la demencia. La carga vascular se relaciona con alteraciones ejecutivas, que a su vez afectan la memoria, lo que puede explicar la mayor frecuencia del subtipo multidominio en individuos con múltiples FRCV.
- Consideraciones fisiopatológicas y modelo integrador: Los hallazgos respaldan un modelo etiológico mixto del DC, en el que interactúan mecanismos vasculares y neurodegenerativos. La presencia de FRCV favorece la hipoperfusión cerebral, altera la regulación hemodinámica y compromete la barrera hematoencefálica, contribuyendo así al desarrollo y progresión del DCL. Esto refuerza la necesidad de

utilizar un modelo integrador que contemple tanto aspectos vasculares como neurodegenerativos en la evaluación y el tratamiento del DC.

- Limitaciones del estudio: Entre las principales limitaciones se encuentran el diseño transversal, la muestra intencional y la clasificación simplificada de los tres niveles de riesgo, lo que restringe la generalización de los resultados. Además, la batería neuropsicológica RBANS, presenta baja sensibilidad para detectar alteraciones ejecutivas sutiles, y la aplicación en múltiples centros podría haber reducido la consistencia en la evaluación.
- Implicaciones clínicas y preventivas: Los resultados indican la necesidad de adaptar la práctica clínica a la heterogeneidad del DCL, incorporando una evaluación precoz e integral de los FRCV, en especial en pacientes con DT2. El uso de criterios diagnósticos más sensibles al componente vascular podría mejorar la detección temprana. Además, junto a las terapias farmacológicas, deberían implementarse INF, basadas en evidencia, especialmente intervenciones cognitivo-conductuales orientadas al fortalecimiento de las funciones ejecutivas y la atención, claves para el autocuidado y la adherencia terapéutica.
- Líneas futuras de investigación: Se requieren estudios longitudinales que permitan analizar cómo los FRCV, la edad, la duración de la DT2 y otros factores influyen en la manifestación y progresión del DCL. Es necesario trabajar con muestras más amplias y diversas, segmentadas por edad, perfil clínico y genético. También se debe explorar la interacción entre los FRCV y factores como la actividad física, la dieta, el APOE ε4 y las comorbilidades psiquiátricas, así como el impacto de nuevas estrategias farmacológicas y preventivas en pacientes con riesgo elevado de DC. En este sentido, el modelo biopsicosocial ofrece un marco integral para diseñar programas de intervención más eficaces y personalizados, que contribuyan a frenar el avance del DC, y mejorar la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Referencias

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Abellán-Martínez, M., Castellanos López, M. Á., Delgado-Losada, M. L., Yubero, R., Paúl, N., & Unturbe, F. M. (2019). Executive control on memory test performance across life: Test of Memory Strategies. *The Spanish Journal of Psychology*, 22(E50), E50.
- Adams, M. L., & Grandpre, J. (2016). Dose-response gradients between a composite measure of six risk factors and cognitive decline and cardiovascular disease. *Preventive Medicine*, 91, 329-334.
- Ajufo, E., & Rader, D. J. (2016). Recent advances in the pharmacological management of hypercholesterolaemia. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 4(5), 436-446.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J.-C., James, W. P. T., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.

- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 15(7), 539-553.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279.
- Alex, J. S. R., Roshini, R., Maneesha, G., Aparajeeta, J., Priyadarshini, B., Lin, C.-Y., & Lung, C.-W. (2025). Enhanced detection of mild cognitive impairment in Alzheimer's disease: a hybrid model integrating dual biomarkers and advanced machine learning. *BMC Geriatrics*, 25(1), 54.
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). «Vascular depression» hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54(10), 915-922.
- Aljondi, R., Szoeki, C., Steward, C., Gorelik, A., & Desmond, P. (2020). The effect of midlife cardiovascular risk factors on white matter hyperintensity volume and cognition two decades later in normal ageing women. *Brain Imaging and Behavior*, 14(1), 51-61.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024). 13. Older adults: Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl 1), S244–S257.
- American Psychiatric Association. (2021). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Booksmith Publishing LLC.

American Psychiatric Association, A. P. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*: DSM-IV.

<https://www.gammaconstruction.mu/sites/default/files/webform/cvs/pdf-diagnostic-and-statistical-manual-of-mental-disorders-dsm-iv-american-psychiatric-association-pdf-download-free-book-9223cc7.pdf>

Andersen, K., Launer, L. J., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martinez-Lage, J. M., Stijnen, T., & Hofman, A. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*, 53(9), 1992-1997.

Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78-87.

Anderson, T. J., Mancini, G. B. J., Genest, J., Jr, Grégoire, J., Lonn, E. M., & Hegele, R. A. (2015). The new dyslipidemia guidelines: what is the debate? *The Canadian Journal of Cardiology*, 31(5), 605-612.

Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O’Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 166(4), 367-378.

Antal, B., McMahon, L. P., Sultan, S. F., Lithen, A., Wexler, D. J., Dickerson, B., Ratai, E.-M., & Mujica-Parodi, L. R. (2022). Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *eLife*, 11. <https://doi.org/10.7554/eLife.73138>

Arnáiz, E., & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer’s disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179,

34-41.

Awad, N., Gagnon, M., & Messier, C. (2004). The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1044-1080.

Bae, S., Shimada, H., Lee, S., Makizako, H., Lee, S., Harada, K., Doi, T., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S., Park, H., & Suzuki, T. (2017). The Relationships Between Components of Metabolic Syndrome and Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Cross-Sectional Study of Japanese Older Adults. En *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 60, Número 3, pp. 913-921). <https://doi.org/10.3233/jad-161230>

Ballard, C., Neill, D., O'Brien, J., McKeith, I. G., Ince, P., & Perry, R. (2000). Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *Journal of Affective Disorders*, 59(2), 97-106.

Barnes, D. E., Alexopoulos, G. S., Lopez, O. L., Williamson, J. D., & Yaffe, K. (2006). Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Archives of General Psychiatry*, 63(3), 273-279.

Bartrés-Faz, D., Junqué, C., López-Alomar, A., Valveny, N., Moral, P., Casamayor, R., Salido, A., Bel, C., & Clemente, I. C. (2001). Neuropsychological and genetic differences between age-associated memory impairment and mild cognitive impairment entities. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(7), 985-990.

Bases de datos y gráficas de la Agencia Europa Press. (s. f.). Recuperado 23 de febrero de 2024, de <https://www.epdata.es/>

Beeri, M. S., Ravona-Springer, R., Silverman, J. M., & Haroutunian, V. (2022). The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. *Dialogues in clinical neuroscience*. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2009.11.2/msbeeri>

- Bellón Saameño, J. A., Delgado Sánchez, A., Luna Del Castillo, J. D., & Claret, P. (1996). Validez y fiabilidad del cuestionario de apoyo social funcional Duke-UNC-11. *Atención Primaria: Publicación Oficial de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*, 18, 153-163.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (2012). Judgment of line orientation [Dataset]. En *PsycTESTS Dataset*. American Psychological Association (APA). <https://doi.org/10.1037/t11036-000>
- Berkman, L. F. (2000). Which influences cognitive function: living alone or being alone? *Lancet*, 355(9212), 1291-1292.
- Bermejo-Pareja, F., Contador, I., Trincado, R., Lora, D., Sánchez-Ferro, Á., Mitchell, A. J., Boycheva, E., Herrero, A., Hernández-Gallego, J., Llamas, S., Villarejo Galende, A., & Benito-León, J. (2016). Prognostic Significance of Mild Cognitive Impairment Subtypes for Dementia and Mortality: Data from the NEDICES Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 50(3), 719-731.
- Besser, L. M., Gill, D. P., Monsell, S. E., Brenowitz, W., Meranus, D. H., Kukull, W., & Gustafson, D. R. (2014). Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(1), 36-43.
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., & Wang, Y. (2008). Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 9(3), 204-218.
- Blanco, K., Salcidua, S., Orellana, P., Sauma-Pérez, T., León, T., Steinmetz, L. C. L., Ibañez, A., Duran-Aniotz, C., & de la Cruz, R. (2023). Systematic review: fluid biomarkers and

- machine learning methods to improve the diagnosis from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 176.
- Bordier, L., Doucet, J., Boudet, J., & Bauduceau, B. (2014). Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 40(5), 331-337.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58(3), 411-416.
- Bradfield, N. I. (2023). Mild Cognitive Impairment: Diagnosis and Subtypes. *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society*, 54(1), 4-11.
- Breteler, M. M., van Swieten, J. C., Bots, M. L., Grobbee, D. E., Claus, J. J., Van den Hout, J. H., van Harskamp, F., Tanghe, H. L., de Jong, P. T., & van Gijn, J. (1994). Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, 44(7), 1246-1252.
- Broadhead, W. E., Gehlbach, S. H., de Gruy, F. V., & Kaplan, B. H. (1988). The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire. Measurement of social support in family medicine patients. *Medical Care*, 26(7), 709-723.
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185.
- Cahill, S. (2020). WHO's global action plan on the public health response to dementia: some challenges and opportunities. *Aging & Mental Health*, 24(2), 197-199.
- Calculadora de risc cardiovascular REGICOR. (s. f.). Recuperado 30 de agosto de 2022, de <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/>
- Callisaya, M. L., Beare, R., Moran, C., Phan, T., Wang, W., & Srikanth, V. K. (2019). Type 2

- diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. *Diabetologia*, 62(3), 448-458.
- Campos, M. W., Serebrisky, D., & Castaldelli-Maia, J. M. (2016). Smoking and Cognition. *Current Drug Abuse Reviews*, 9(2), 76-79.
- Canavan, M., & O'Donnell, M. J. (2022). Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. *Frontiers in Neurology*, 13, 821135.
- Caparelli-Dáquer, E. M., Oliveira-Souza, R., & Moreira Filho, P. F. (2009). Judgment of line orientation depends on gender, education, and type of error. *Brain and Cognition*, 69(1), 116-120.
- Capewell, S., & O'Flaherty, M. (2008). What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. *Heart*, 94(9), 1105-1108.
- Cardiovascular diseases (CVDs)*. (s. f.). Recuperado 6 de junio de 2025, de [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Caregiver statistics: Demographics*. (2016, febrero 17). Family Caregiver Alliance. <https://www.caregiver.org/resource/caregiver-statistics-demographics/>
- Castellano-Tejedor, C. (2022). Non-Pharmacological Interventions for the Management of Chronic Health Conditions and Non-Communicable Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14). <https://doi.org/10.3390/ijerph19148536>
- Chino, B., Torres-Simón, L., Żelwetro, A., Rodríguez-Rojo, I. C., Carnes-Vendrell, A., Piñol-Ripoll, G., Yubero, R., Paúl, N., & Maestú, F. (2023). Understanding the Episodic Memory and Executive Functioning Axis Impairment in MCI Patients: A Multicenter Study in Comparison with CSF Biomarkers. *Biomedicines*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123147>

- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281.
- Chowdhury, U. N., Islam, M. B., Ahmad, S., & Moni, M. A. (2020). Network-based identification of genetic factors in ageing, lifestyle and type 2 diabetes that influence to the progression of Alzheimer's disease. *Informatics in Medicine Unlocked*, 19, 100309.
- Christian, J. G., Tsai, A. G., & Bessesen, D. H. (2010). Interpreting weight losses from lifestyle modification trials: using categorical data. *International Journal of Obesity*, 34(1), 207-209.
- Ciccarelli, N., Colombo, B., Pepe, F., Magni, E., Antonietti, A., & Silveri, M. C. (2022). Cognitive reserve: a multidimensional protective factor in Parkinson's disease related cognitive impairment. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 29(4), 687-702.
- Conroy, R. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. En *European Heart Journal* (Vol. 24, Número 11, pp. 987-1003). [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3)
- Coria, F., Gomez de Caso, J. A., Minguez, L., Rodriguez-Artalejo, F., & Claveria, L. E. (1993). Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56(9), 973-976.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a national institute of mental health work group. *Developmental neuropsychology*, 2(4), 261-276.
- Cuschieri, S., & Mamo, J. (2016). Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE*

Open Medicine, 4, 2050312116670406.

D'Agostino, R. B., Sr, Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(6), 743-753.

Dartigues, J. F., Gagnon, M., Letenneur, L., Barberger-Gateau, P., Commenges, D., Ewaldre, M., & Salamon, R. (1992). Principal lifetime occupation and cognitive impairment in a French elderly cohort (Paquid). *American Journal of Epidemiology*, 135(9), 981-988.

Dearborn, J. L., Knopman, D., Sharrett, A. R., Schneider, A. L. C., Jack, C. R., Jr, Coker, L. H., Alonso, A., Selvin, E., Mosley, T. H., Wagenknecht, L. E., Windham, B. G., & Gottesman, R. F. (2014). The metabolic syndrome and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 38(5-6), 337-346.

De la Torre, J. C. (2012). Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2012, 367516.

Demography of Europe - An ageing population. (s. f.). Demography of Europe. Recuperado 11 de enero de 2024, de https://www.ine.es/prodyser/demografia_UE/bloc-1c.html?lang=es

Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. (s. f.). Recuperado 16 de enero de 2024, de <https://reunido.uniovi.es/index.php/PST/article/view/8264>

Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., Maggi, S., Grigoletto, F., Scarlato, G., & Inzitari, D. (2000). Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(7), 775-782.

Dichgans, M., & Leys, D. (2017). Vascular cognitive impairment. *Circulation Research*, 120(3),

573-591.

Duara, R., Loewenstein, D. A., Greig, M. T., Potter, E., Barker, W., Raj, A., Schinka, J., Borenstein, A., Schoenberg, M., Wu, Y., Banko, J., & Potter, H. (2011). Pre-MCI and MCI: neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(11), 951-960.

Durrani, R., Badhwar, A., Bhangu, J., Ganesh, A., Black, S. E., Barber, P. A., Frayne, R., Field, T. S., Hachinski, V., Sahlas, D., Mai, L. M., Sharma, M., Swartz, R. H., & Smith, E. E. (2022). Vascular brain lesions, cognitive reserve, and their association with cognitive profile in persons with early-stage cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 6(1), 607-616.

EAPC country of the month - Spain (no date). Available at: [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-\(EAPC\)/Advocacy/Prevention-in-your-country/Country-of-the-Month-Spain](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/Advocacy/Prevention-in-your-country/Country-of-the-Month-Spain) (Accessed: 4 May 2023).

Egan, B. M., Li, J., Small, J., Nietert, P. J., & Sinopoli, A. (2014). The growing gap in hypertension control between insured and uninsured adults: National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2010. *Hypertension*, 64(5), 997-1004.

Eichner, J. E., Dunn, S. T., Perveen, G., Thompson, D. M., Stewart, K. E., & Stroehla, B. C. (2002). Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 155(6), 487-495.

Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., & Wolf, P. A. (1999). Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, 150(6), 580-589.

Engel, G. L., Murberg, T. A., & Bru, E. (1977). Social relationships and mortality in patients with

- congestive heart failure. *Annual Review of Clinical Psychology*, 196(4286), 607-628.
- Erkinjuntti, T., & Gauthier, S. (2009). *The Concept of Vascular Cognitive Impairment* (Vol. 24, pp. 79-85).
- Espinosa, A., Alegret, M., Valero, S., Vinyes-Junqué, G., Hernández, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Ruiz, A., López, O., Tárraga, L., & Boada, M. (2013). A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 34(3), 769-780.
- Esteban y Peña, M. M., Hernandez Barrera, V., Fernández Cordero, X., Gil de Miguel, A., Rodríguez Pérez, M., Lopez-de Andres, A., & Jiménez-García, R. (2010). Self-perception of health status, mental health and quality of life among adults with diabetes residing in a metropolitan area. *Diabetes & Metabolism*, 36(4), 305-311.
- EuroQol Group. (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16(3), 199-208.
- Fan, Z., Lv, X., Tu, L., Zhang, M., Yu, X., & Wang, H. (2021). Reduced social activities and networks, but not social support, are associated with cognitive decline among older chinese adults: A prospective study. *Social Science & Medicine*, 289, 114423.
- Farag, Y. M. K., & Gaballa, M. R. (2011). Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 26(1), 28-35.
- Fernández-Bergés, D., Félix-Redondo, F. J., Lozano, L., Pérez-Castán, J. F., Sanz, H., Cabrera De León, A., Hidalgo, A. B., Morcillo, Y., Tejero, V., & Alvarez-Palacios, P. (2011). [Prevalence of metabolic syndrome estimated with the new World Health Organization recommendations. The HERMEX study]. *Gaceta sanitaria / S.E.S.P.A.S.*, 25(6), 519-524.

- Fillit, H., Nash, D. T., Rundek, T., & Zuckerman, A. (2008). Cardiovascular risk factors and dementia. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 6(2), 100-118.
- Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J., Singh, G. M., Gutierrez, H. R., Lu, Y., Bahalim, A. N., Farzadfar, F., Riley, L. M., Ezzati, M., & Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet*, 377(9765), 557-567.
- Fiqri, A. M., Sjattar, E. L., & Irwan, A. M. (2022). Cognitive Behavioral Therapy for self-care behaviors with type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 16(7), 102538.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Krampla, W., & Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291.
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Ives, D. G., Lopez, O. L., Jagust, W., Breitner, J. C. S., Jones, B., Lyketsos, C., & Dulberg, C. (2004). Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(2), 195-204.
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Diehr, P., O'Meara, E. S., Longstreth, W. T., Jr, & Luchsinger, J. A. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives of Neurology*, 66(3), 336-342.
- Foley, J. M., Ettenhofer, M. L., Kim, M. S., Behdin, N., Castellon, S. A., & Hinkin, C. H. (2012). Cognitive reserve as a protective factor in older HIV-positive patients at risk for cognitive decline. *Applied Neuropsychology: Adult*, 19(1), 16-25.
- Fragozo-Ramos, M. C. (2022). Síndrome metabólico: revisión de la literatura. *Medecine et*

laboratoire, 26(1), 47-62.

- Freak-Poli, R., Wagemaker, N., Wang, R., Lysen, T. S., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Dintica, C. S., Vernooij-Dassen, M., Melis, R. J. F., Laukka, E. J., Fratiglioni, L., Xu, W., & Tiemeier, H. (2022). Loneliness, Not Social Support, Is Associated with Cognitive Decline and Dementia Across Two Longitudinal Population-Based Cohorts. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 85(1), 295-308.
- Frisardi, V., Solfrizzi, V., Seripa, D., Capurso, C., Santamato, A., Sancarlo, D., Vendemiaie, G., Pilotto, A., & Panza, F. (2010). Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 9(4), 399-417.
- Furlano, J. A., Horst, B. R., Petrella, R. J., Shoemaker, J. K., & Nagamatsu, L. S. (2023). Changes in cognition and brain function after 26 weeks of progressive resistance training in older adults at risk for diabetes: A pilot randomized controlled trial. *Canadian Journal of Diabetes*, 47(3), 250-256.
- Ganguli, M., Fu, B., Snitz, B. E., Hughes, T. F., & Chang, C.-C. H. (2013). Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*, 80(23), 2112-2120.
- Ganguli, M., Vander Bilt, J., Saxton, J. A., Shen, C., & Dodge, H. H. (2005). Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology*, 65(8), 1210-1217.
- Gao, Y., Xiao, Y., Miao, R., Zhao, J., Zhang, W., Huang, G., & Ma, F. (2015). The characteristic of cognitive function in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 109(2), 299-305.
- García García, F. J., Sánchez Ayala, M. I., Pérez Martín, A., Martín Correa, E., Marsal Alonso, C., Rodríguez Ferrer, G., García Colmenero, C., Romero Rizos, L., Rodríguez Barqueroa,

- M. J., & Gutiérrez Avila, G. (2001). [The prevalence of dementia and its main subtypes in subjects older than 65 years: impact of occupation and education. The Toledo Study]. *Medicina clinica*, 116(11), 401-407.
- Gatto, N. M., Henderson, V. W., St John, J. A., McCleary, C., Hodis, H. N., & Mack, W. J. (2008). Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 15(5), 627-641.
- González, J. M. G. (2014). ¿Porque vivimos más?. Descomposición por causa de la esperanza de vida española de 1980 a 2009. *Revista Española de Investigaciones Sociológicas (REIS)*, 148(1), 39-59.
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., ... American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 42(9), 2672-2713.
- Gottesman, R. F., Albert, M. S., Alonso, A., Coker, L. H., Coresh, J., Davis, S. M., Deal, J. A., McKhann, G. M., Mosley, T. H., Sharrett, A. R., Schneider, A. L. C., Windham, B. G., Wruck, L. M., & Knopman, D. S. (2017). Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurology*, 74(10), 1246-1254.

- Gracia-Rebled, A. C., Santabárbara, J., Lopez-Anton, R., Tomas, C., Lobo, E., Marcos, G., & Lobo, A. (2018). [Influence of occupation on cognitive impairment with no dementia in a sample population over 55 years from Zaragoza]. *Revista espanola de geriatria y gerontologia*, 53(3), 134-140.
- Grau, M., Elosua, R., Cabrera de León, A., Guembe, M. J., Baena-Díez, J. M., Vega Alonso, T., Javier Félix, F., Zorrilla, B., Rigo, F., Lapetra, J., Gavrila, D., Segura, A., Sanz, H., Fernández-Bergés, D., Fitó, M., & Marrugat, J. (2011). Cardiovascular Risk Factors in Spain in the First Decade of the 21st Century, a Pooled Analysis With Individual Data From 11 Population-Based Studies: the DARIOS Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 64(4), 295-304.
- Gregg, E. W., Sattar, N., & Ali, M. K. (2016). The changing face of diabetes complications. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 4(6), 537-547.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Jr, Spertus, J. A., Costa, F., American Heart Association, & National Heart, Lung, and Blood Institute. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752.
- Gui, W., Qiu, C., Shao, Q., & Li, J. (2021). Associations of Vascular Risk Factors, APOE and TOMM40 Polymorphisms With Cognitive Function in Dementia-Free Chinese Older Adults: A Community-Based Study. *Frontiers in Psychiatry / Frontiers Research Foundation*, 12, 617773.
- Hankonen, N., Sutton, S., Prevost, A. T., Simmons, R. K., Griffin, S. J., Kinmonth, A. L., & Hardeman, W. (2015). Which behavior change techniques are associated with changes in physical activity, diet and body mass index in people with recently diagnosed diabetes?

Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine, 49(1), 7-17.

Han, K.-T., & Kim, S. J. (2021). Are serum cholesterol levels associated with cognitive impairment and depression in elderly individuals without dementia?: A retrospective cohort study in South Korea. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(1), 163-173.

Hanly, J. G., Walsh, N. M., Fisk, J. D., Eastwood, B., Hong, C., Sherwood, G., Jones, J. V., Jones, E., & Elkon, K. (1993). Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology*, 32(4), 291-296.

Haththotuwa, R. N., Wijeyaratne, C. N., & Senarath, U. (2020). Worldwide epidemic of obesity. *En Obesity and Obstetrics* (pp. 3-8). Elsevier.

Heald, A., Qin, R., Williams, R., Warner-Levy, J., Narayanan, R. P., Fernandez, I., Peng, Y., Gibson, J. M., McCay, K., Anderson, S. G., & Ollier, W. (2023). A Longitudinal Clinical Trajectory Analysis Examining the Accumulation of Co-morbidity in People with Type 2 Diabetes (T2D) Compared with Non-T2D Individuals. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, 14(11), 1903-1913.

Health and Environment Alliance. (2017). Health and Environment Alliance. <http://www.environmentandhealth.org>

World Health Organization. (s. f.). *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death: Based on the recommendations of the seventh revision*. Recuperado 12 de junio de 2022, de

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42900/lcd_10_1957_eng_v1.pdf

Heude, B., Ducimetière, P., Berr, C., & EVA Study. (2003). Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(4), 803-808.

- Hu, C., Yu, D., Sun, X., Zhang, M., Wang, L., & Qin, H. (2017). The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics / IPA*, 29(10), 1595-1608.
- Hughes, T. F., & Ganguli, M. (2009). Modifiable Midlife Risk Factors for Late-Life Cognitive Impairment and Dementia. *Current Psychiatry Reviews*, 5(2), 73-92.
- Humayra, S., Yahya, N., Ning, C. J., Mir, I. A., Mohamed, A. L., & Manan, H. A. (2024). Brain functional alteration and cognitive performance in cardiovascular diseases: a systematic review of fMRI studies. *Frontiers in Neurology*, 15, 1425399.
- Instituto Nacional de Estadística. (s. f.). Recuperado 27 de abril de 2025, de https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944491932&p=1254735110672%3B&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&param1=PYSDetalleFichaIndicador&param3=1259937499084
- Inzelberg, R., Schechtman, E., Abuful, A., Masarwa, M., Mazarib, A., Strugatsky, R., Farrer, L. A., Green, R. C., & Friedland, R. P. (2007). Education effects on cognitive function in a healthy aged Arab population. *International Psychogeriatrics / IPA*, 19(3), 593-603.
- Irie, F., Fitzpatrick, A. L., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Peila, R., Newman, A. B., & Launer, L. J. (2008). Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Archives of Neurology*, 65(1), 89-93.
- Jagannathan, R., Patel, S. A., Ali, M. K., & Narayan, K. M. V. (2019). Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors. *Current Diabetes Reports*, 19(7), 44.
- Jaul, E., & Barron, J. (2017). Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Frontiers in Public Health*, 5, 335.

- Jenkins, T. A. (2022). Metabolic Syndrome and Vascular-Associated Cognitive Impairment: a Focus on Preclinical Investigations. *Current Diabetes Reports*, 22(8), 333-340.
- Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D., Li, Y., Li, Y., Zhu, M., Jiao, H., Song, Y., Shi, Y., Zhang, H., Gong, M., Wei, C., Tang, Y., Fang, B., Guo, D., Wang, F., ... COAST Group. (2020). Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *The Lancet. Public Health*, 5(12), e661-e671.
- Jorm, A. F., Rodgers, B., Henderson, A. S., Korten, A. E., Jacomb, P. A., Christensen, H., & Mackinnon, A. (1998). Occupation type as a predictor of cognitive decline and dementia in old age. *Age and Ageing*, 27(4), 477-483.
- Justo, A. F. O., Paradela, R., Gomes Goncalves, N., Ribeiro Paes, V., Leite, R. E. P., Nitrini, R., Pasqualucci, C. A., Ferriolli, E., Grinberg, L. T., & Suemoto, C. K. (2025). Association between alcohol consumption, cognitive abilities, and neuropathologic changes: A population-based autopsy study. *Neurology*, 104(9), e213555.
- Kaffashian, S., Dugravot, A., Elbaz, A., Shipley, M. J., Sabia, S., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2013). Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology*, 80(14), 1300-1306.
- Kalmijn, S., van Boxtel, M. P. J., Verschuren, M. W. M., Jolles, J., & Launer, L. J. (2002). Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *American Journal of Epidemiology*, 156(10), 936-944.
- Kang, J. H., Cook, N., Manson, J., Buring, J. E., Albert, C. M., & Grodstein, F. (2008). A trial of B vitamins and cognitive function among women at high risk of cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6), 1602-1610.
- Kao, Y.-C., Ho, P.-C., Tu, Y.-K., Jou, I.-M., & Tsai, K.-J. (2020). Lipids and Alzheimer's Disease.

- Kario, K., Okura, A., Hoshida, S., & Mogi, M. (2024). The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 47(5), 1099-1102.
- Kim, K. W., Youn, J.-C., Han, M.-K., Paik, N. J., Lee, T. J., Park, J. H., Lee, S. B., Choo, I. H., Lee, D. Y., Jhoo, J. H., & Woo, J. I. (2008). Lack of association between apolipoprotein E polymorphism and vascular dementia in Koreans. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 21(1), 12-17.
- Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., Huang, E. S., Korytkowski, M. T., Munshi, M. N., Odegard, P. S., Pratley, R. E., Swift, C. S., & Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. (2012). Diabetes in older adults: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12), 2342-2356.
- Kirkpatrick, L. A., & Feeney, B. C. (2012). *A simple guide to IBM SPSS statistics for version 20.0*. Wadsworth Publishing Company.
- Kivipelto, M., Helkala, E. L., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., & Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*, 56(12), 1683-1689.
- Kloppenborg, R. P., Van den Berg, E., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2008). Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *European Journal of Pharmacology*, 585(1), 97-108.
- Koene, R. J., Prizment, A. E., Blaes, A., & Konety, S. H. (2016). Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*, 133(11), 1104-1114.

- Koyama, A., Okereke, O. I., Yang, T., Blacker, D., Selkoe, D. J., & Grodstein, F. (2012). Plasma amyloid- β as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Neurology*, 69(7), 824-831.
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(9), M940-M957.
- Lach, H. W., Chang, Y.-P., & Edwards, D. (2010). Can older adults with dementia accurately report depression using brief forms? Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale. *Journal of Gerontological Nursing*, 36(5), 30-37.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., & Ellis, K. A. (2019). Physical activity for cognitive health: what advice can we give to older adults with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(1), 61-68.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3), 179-186.
- Leritz, E. C., McGlinchey, R. E., Kellison, I., Rudolph, J. L., & Milberg, W. P. (2011). Cardiovascular Disease Risk Factors and Cognition in the Elderly. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 5(5), 407-412.
- LeRoith, D., Biessels, G. J., Braithwaite, S. S., Casanueva, F. F., Draznin, B., Halter, J. B., Hirsch, I. B., McDonnell, M. E., Molitch, M. E., Murad, M. H., & Sinclair, A. J. (2019). Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(5), 1520-1574.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics / IPA*, 6(1), 63-68.

- Libon, D. J., Lamar, M., Swenson, R. A., & Heilman, K. M. (2020). *Vascular Disease, Alzheimer's Disease, and Mild Cognitive Impairment: Advancing an Integrated Approach*. Oxford University Press.
- Lifshitz, F., & Lifshitz, J. Z. (2014). Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, 12(1), 17-34.
- Li J. Y., Gao L., Wei S., Dang L. J., Shang S. H., Chen C., & Qu Q. M. (2019). [The plasma level of amyloid- β is associated with cognitive decline: a two years follow-up study in Xi'an rural areas]. *Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]*, 58(9), 656-661.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349-356.
- Liu, C.-C., Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews. Neurology*, 9(2), 106-118.
- Li, W., Sun, L., Li, G., & Xiao, S. (2019). Prevalence, Influence Factors and Cognitive Characteristics of Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 180.
- López Rey, M. J., & Docampo García, M. (2018). Evolución de la prevalencia de la diabetes mellitus en España (1999-2014). *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(9), 515-523.
- Lv, Y.-B., Mao, C., Gao, X., Yin, Z.-X., Kraus, V. B., Yuan, J.-Q., Zhang, J., Luo, J.-S., Zeng, Y., & Shi, X.-M. (2019). Triglycerides Paradox Among the Oldest Old: «The Lower the Better?» *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 741-748.

- Lv, Y.-B., Yin, Z. X., Chei, C.-L., Brasher, M. S., Zhang, J., Kraus, V. B., Qian, F., Shi, X.-M., Matchar, D. B., & Zeng, Y. (2016). Serum Cholesterol Levels within the High Normal Range Are Associated with Better Cognitive Performance among Chinese Elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 20(3), 280-287.
- Lyng, S. H. (2015). Diabetes and insulin therapy as risk factors for cognitive decline: A review of current literature. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 109(1), 1-11.
- Ma, F., Wu, T., Miao, R., Xiao, Y. Y., Zhang, W., & Huang, G. (2015). Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 43(4), 1441-1449.
- Ma, F., Wu, T., Zhao, J., Ji, L., Song, A., Zhang, M., & Huang, G. (2016). Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes among Chinese older adults: Role of vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 41(5-6), 261-272.
- Mahley, R. W. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240(4852), 622-630.
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-65.
- Makino, K., Lee, S., Bae, S., Chiba, I., Harada, K., Katayama, O., Shinkai, Y., & Shimada, H. (2021). Absolute Cardiovascular Disease Risk Is Associated With the Incidence of Non-amnesic Cognitive Impairment in Japanese Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 685683.
- Malek-Ahmadi, M. (2016). Reversion From Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Meta-Analysis. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 30(4), 324-330.
- Mallorquí-Bagué, N., Lozano-Madrid, M., Toledo, E., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Cuenca-

- Royo, A., Vioque, J., Romaguera, D., Martínez, J. A., Wärnberg, J., López-Miranda, J., Estruch, R., Bueno-Cavanillas, A., Alonso-Gómez, Á., Tur, J. A., Tinahones, F. J., Serra-Majem, L., Martín, V., Lapetra, J., ... Fernández-Aranda, F. (2018). Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Scientific Reports*, 8(1), 16128.
- Manly, J. J. (2006). Deconstructing race and ethnicity: implications for measurement of health outcomes. *Medical Care*, 44(11 Suppl 3), S10-S16.
- Mansur, R. B., Lee, Y., Zhou, A. J., Carmona, N. E., Cha, D. S., Rosenblat, J. D., Bruins, R., Kakar, R., Rasgon, N. L., Lovshin, J. A., Wroolie, T. E., Sim, K., Brietzke, E., Gerstein, H. C., Rong, C., & McIntyre, R. S. (2018). Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 30(1), 38-50.
- Mao, H.-F., Chang, L.-H., Tsai, A. Y.-J., Huang, W.-N. W., Tang, L.-Y., Lee, H.-J., Sun, Y., Chen, T.-F., Lin, K.-N., Wang, P.-N., Shyu, Y.-I. L., & Chiu, M.-J. (2018). Diagnostic accuracy of Instrumental Activities of Daily Living for dementia in community-dwelling older adults. *Age and Ageing*, 47(4), 551-557.
- Marengoni, A., Fratiglioni, L., Bandinelli, S., & Ferrucci, L. (2011). Socioeconomic status during lifetime and cognitive impairment no-dementia in late life: the population-based aging in the Chianti Area (InCHIANTI) Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 24(3), 559-568.
- Marioni, R. E., Valenzuela, M. J., Van den Hout, A., Brayne, C., Matthews, F. E., & MRC Cognitive Function and Ageing Study. (2012). Active cognitive lifestyle is associated with positive cognitive health transitions and compression of morbidity from age sixty-five.

PloS One, 7(12), e50940.

- Marseglia, A., Fratiglioni, L., Laukka, E. J., Santoni, G., Pedersen, N. L., Bäckman, L., & Xu, W. (2016). Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 53(3), 1069-1078.
- McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., Kantarci, K., Muscio, C., O'Brien, J. T., Postuma, R. B., Aarsland, D., Ballard, C., Bonanni, L., Donaghy, P., Emre, M., Galvin, J. E., Galasko, D., Goldman, J. G., Gomperts, S. N., ... prodromal DLB Diagnostic Study Group. (2020). Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 94(17), 743-755.
- Mc Namara, K., Alzubaidi, H., & Jackson, J. K. (2019). Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integrated Pharmacy Research & Practice*, 8, 1-11.
- Meneilly, G., Knip, A., Miller, D. B., Sherifali, D., Tessier, D., & Zahedi, A. (2018). Diabetes in Older People. *Canadian journal of diabetes*, 42 Suppl 1, S283-S295.
- Mensah, G. A., Fuster, V., Murray, C. J. L., Roth, G. A., & Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. (2023). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *Journal of the American College of Cardiology*, 82(25), 2350-2473.
- Messier, C., & Gagnon, M. (2009). Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: the interplay of risk factors. *Diabetologia*, 52(12), 2471-2474.
- Moreira, G. C., Cipullo, J. P., Ciorlia, L. A. S., Cesarino, C. B., & Vilela-Martin, J. F. (2014). Prevalence of metabolic syndrome: association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. *PloS One*, 9(9), e105056.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR). En *Neurology* (Vol. 43, Número 11, pp. 2412.2-2412). <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>

- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 397-405.
- Muñoz-Rivas, N., Méndez-Bailón, M., Miguel-Yanes, J. M., Hernández-Barrera, V., Miguel-Díez, J., & Jimenez-Garcia, R. (2004). López-de-Andrés, A. Observational study of vascular dementia in the Spanish elderly population according to Type 2 diabetes status. *Trends in incidence, characteristics and outcomes*, 7.
- Muntal Encinas, S., Gramunt Fombuena, N., Guia, B., Casas Hernanz, L., & Aguilar Barbera, M. (2012). Traducción y adaptación española de la batería neuropsicológica Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) forma A en una muestra piloto. *Neurología (Barc. , Ed. impr.)*, 531-546.
- Mura, G., Sancassiani, F., Carta, M. G., & Machado, S. (2023). Resting-State Networks and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11(12).
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143-3421.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 403(10431), 1027-1050.
- Nie, H., Xu, Y., Liu, B., Zhang, Y., Lei, T., Hui, X., Zhang, L., & Wu, Y. (2011). The prevalence of mild cognitive impairment about elderly population in China: a meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(6), 558-563.

Noncommunicable diseases: Risk factors. (s. f.). Recuperado 17 de enero de 2024, de http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/

Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, A., Hansen, S., & Wallin, A. (2010). Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(5), 541-546.

O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., Bowler, J. V., Ballard, C., DeCarli, C., Gorelick, P. B., Rockwood, K., Burns, A., Gauthier, S., & DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, 2(2), 89-98.

Olazarán, J., Torrero, P., Cruz, I., Aparicio, E., Sanz, A., Mula, N., Marzana, G., Cabezón, D., & Begué, C. (2011). Mild cognitive impairment and dementia in primary care: the value of medical history. *Family Practice*, 28(4), 385-392.

O'Neil, A., Jacka, F. N., Quirk, S. E., Cocker, F., Taylor, C. B., Oldenburg, B., & Berk, M. (2015). A shared framework for the common mental disorders and Non-Communicable Disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry*, 15, 15.

One in eight people are now living with obesity. (s. f.). Recuperado 27 de abril de 2025, de <https://www.who.int/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>

World Health Organization, & Centers for Disease Control and Prevention. (2016). *HEARTS: Technical package for cardiovascular disease management in primary health care*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252661>

Osta Chamorro, M. (2014). *Efecto de los factores de protección de la salud en la longevidad Navarra*. <https://academica-e.unavarra.es/handle/2454/14352>

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.

- Ott, A., Breteler, M. M., van Harskamp, F., Claus, J. J., Van der Cammen, T. J., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* , 310(6985), 970-973.
- Pal, K., Mukadam, N., Petersen, I., & Cooper, C. (2018). Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 53(11), 1149-1160.
- Palta, P., Schneider, A. L. C., Biessels, G. J., Touradji, P., & Hill-Briggs, F. (2014). Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(3), 278-291.
- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Basile, A. M., Capurso, C., Kehoe, P. G., Capurso, A., & Solfrizzi, V. (2004). Vascular risk and genetics of sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* , 111(1), 69-89.
- Peila, R., Rodriguez, B. L., Launer, L. J., & Honolulu-Asia Aging Study. (2002). Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51(4), 1256-1262.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62(7), 1160-1163; discussion 1167.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., Kokmen, E., Waring, S. C., & Kurland, L. T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 273(16), 1274-1278.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics / IPA*, 9 Suppl 1, 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Pillemer, S. C., & Holtzer, R. (2016). The differential relationships of dimensions of perceived social support with cognitive function among older adults. *Aging & Mental Health*, 20(7), 727-735.
- Power, M. C., Rawlings, A., Sharrett, A. R., Bandeen-Roche, K., Coresh, J., Ballantyne, C. M., Pokharel, Y., Michos, E. D., Penman, A., Alonso, A., Knopman, D., Mosley, T. H., & Gottesman, R. F. (2018). Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: A cohort study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(2), 167-177.
- Lage-Muiño, J. (2021). Propuesta de rehabilitación neuropsicológica para pacientes mayores de 65 años con deterioro cognitivo secundario al trastorno por consumo de alcohol. *Libro Comunicaciones*. <https://doi.org/10.17579/sepd2021p071s>
- Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurology*, 4(8), 487-499.
- Randhi, B., Gutlapalli, S. D., Pu, J., Zaidi, M. F., Patel, M., Atluri, L. M., Gonzalez, N. A.,

- Sakhamuri, N., Athiyaman, S., & Hamid, P. (2023). Sleep Disorders in Mild Cognitive Impairment. *Cureus*, 15(3), e36202.
- Randolph, C., Tierney, M. C., Mohr, E., & Chase, T. N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 310-319.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Pantieri, G., & Mariani, E. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(1), 51-58.
- Regulation - 2016/679 - EN - gdpr - EUR-Lex. (s. f.). Recuperado 10 de mayo de 2025, de <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>
- Rentería, I. B. (2015). *Diabetes, obesidad y síndrome metabólico: Un abordaje multidisciplinario*. Editorial El Manual Moderno.
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Pankratz, V. S., Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (2010). Metabolic syndrome, inflammation, and nonamnesic mild cognitive impairment in older persons: a population-based study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(1), 11-18.
- Rodríguez-Testal, J. F., Valdés, M., & Benítez, M. M. (2003). Propiedades psicométricas de la escala geriátrica de depresión (GDS): análisis procedente de cuatro investigaciones. *Revista española de geriatría y gerontología*, 38(3), 132-144.
- Ryan, C. M., Freed, M. I., Rood, J. A., Cobitz, A. R., Waterhouse, B. R., & Strachan, M. W. J. (2006). Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(2), 345-351.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N.,

- Draper, B., Slavin, M. J., Kang, K., Lux, O., Mather, K. A., Brodaty, H., & Memory and Ageing Study Team. (2012). Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: the sydney memory and ageing study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(1), 24-33.
- Sadanand, S., Balachandar, R., & Bharath, S. (2016). Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 32(2), 132-142.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403-428.
- Sánchez-López Mdel, P., & Dresch, V. (2008). The 12-Item general health questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema*, 20, 839-843.
- Sandbaek, A., Griffin, S. J., Rutten, G., Davies, M., Stolk, R., Khunti, K., Borch-Johnsen, K., Wareham, N. J., & Lauritzen, T. (2008). Stepwise screening for diabetes identifies people with high but modifiable coronary heart disease risk. The ADDITION study. *Diabetologia*, 51(7), 1127-1134.
- Schnurr, T. M., Jakupović, H., Carrasquilla, G. D., Ängquist, L., Grarup, N., Sørensen, T. I. A., Tjønneland, A., Overvad, K., Pedersen, O., Hansen, T., & Kilpeläinen, T. O. (2020). Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*, 63(7), 1324-1332.
- Schreurs, B. G. (2010). The effects of cholesterol on learning and memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1366-1379.
- Seeman, T. E., Lusignolo, T. M., Albert, M., & Berkman, L. (2001). Social relationships, social support, and patterns of cognitive aging in healthy, high-functioning older adults:

- MacArthur Studies of Successful Aging. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 20(4), 243-255.
- Selnes, O. A., Royall, R. M., Grega, M. A., Borowicz, L. M., Jr, Quaskey, S., & McKhann, G. M. (2001). Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Archives of Neurology*, 58(4), 598-604.
- Sharma, M. J., & Callahan, B. L. (2021). Cerebrovascular and Neurodegenerative Pathologies in Long-Term Stable Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 79(3), 1269-1283.
- Simó, R., Ciudin, A., Simó-Servat, O., & Hernández, C. (2017). Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective. *Acta Diabetologica*, 54(5), 417-424.
- Small, B. J., Rosnick, C. B., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, 19(4), 592-600.
- Solfrizzi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Santamato, A., Ranieri, M., Fiore, P., Capurso, A., & Panza, F. (2008). Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. En *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 8, Número 1, pp. 133-158). <https://doi.org/10.1586/14737175.8.1.133>
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., Grigoletto, F., Maggi, S., Del Parigi, A., Reiman, E. M., Caselli, R. J., Scafato, E., Farchi, G., Capurso, A., & Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63(10), 1882-1891.
- Song, R., Xu, H., Dintica, C. S., Pan, K.-Y., Qi, X., Buchman, A. S., Bennett, D. A., & Xu, W. (2020). Associations Between Cardiovascular Risk, Structural Brain Changes, and Cognitive Decline. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(20), 2525-2534.

- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280-292.
- Steffens, D. C., Otey, E., Alexopoulos, G. S., Butters, M. A., Cuthbert, B., Ganguli, M., Geda, Y. E., Hendrie, H. C., Krishnan, R. R., Kumar, A., Lopez, O. L., Lyketsos, C. G., Mast, B. T., Morris, J. C., Norton, M. C., Peavy, G. M., Petersen, R. C., Reynolds, C. F., Salloway, S., ... Yesavage, J. (2006). Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 130-138.
- Stein, D. J., Benjet, C., Gureje, O., Lund, C., Scott, K. M., Poznyak, V., & van Ommeren, M. (2019). Integrating mental health with other non-communicable diseases. *BMJ*, 364, l295.
- Stephan, B. C., Matthews, F. E., Khaw, K.-T., Dufouil, C., & Brayne, C. (2009). Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimer's Research & Therapy*, 1(1), 4.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., & the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's*

Association, 16(9), 1305-1311.

Stewart, R., & Liolitsa, D. (1999). Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association, 16(2), 93-112.*

Stewart, R., Masaki, K., Xue, Q.-L., Peila, R., Petrovitch, H., White, L. R., & Launer, L. J. (2005). A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of Neurology, 62(1), 55-60.*

Strath, S. J., Kaminsky, L. A., Ainsworth, B. E., Ekelund, U., Freedson, P. S., Gary, R. A., Richardson, C. R., Smith, D. T., Swartz, A. M., & American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Cardiovascular, Exercise, Cardiac Rehabilitation and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, and Council. (2013). Guide to the assessment of physical activity: Clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, 128(20), 2259-2279.*

Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Dackovic, J., Mesaros, S., Drulovic, J., DeLuca, J., & Filippi, M. (2014). Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology, 82(20), 1776-1783.*

Tafiadis, D., Siafaka, V., Voniati, L., Prentza, A., Papadopoulos, A., Ziavra, N., & Konitsiotis, S. (2023). Lawton's Instrumental Activities of Daily Living for Greek-speaking adults with cognitive impairment: A psychometric evaluation study with additional receiver operating characteristic curve analysis. *Brain Sciences, 13(7).*
<https://doi.org/10.3390/brainsci13071093>

Tampi, R. R. (2023). Diabetes, Cognition and Mortality. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 0(0).*
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.05.003>

- Tor-Roca, A., Sánchez-Pla, A., Korosi, A., Pallàs, M., Lucassen, P. J., Castellano-Escuder, P., Aigner, L., González-Domínguez, R., Manach, C., Carmona, F., Vegas, E., Helmer, C., Feart, C., Lefèvre-Arbogast, S., Neuffer, J., Lee, H., Thuret, S., Andres-Lacueva, C., Samieri, C., & Urpi-Sarda, M. (2023). A Mediterranean Diet-Based Metabolomic Score and Cognitive Decline in Older Adults: A Case-Control Analysis Nested within the Three-City Cohort Study. *Molecular Nutrition & Food Research*, e2300271.
- Tournoy, J., Lee, D. M., Pendleton, N., O'Neill, T. W., O'Connor, D. B., Bartfai, G., Casanueva, F. F., Finn, J. D., Forti, G., Giwercman, A., Han, T. S., Huhtaniemi, I. T., Kula, K., Lean, M. E. J., Moseley, C. M., Punab, M., Silman, A. J., Vanderschueren, D., Wu, F. C. W., ... EMAS study group. (2010). Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia in middle-aged and older European men: the European Male Ageing Study. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 26(8), 668-676.
- Tremmel, M., Gerdtham, U.-G., Nilsson, P. M., & Saha, S. (2017). Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435>
- Tsilidis, K. K., Kasimis, J. C., Lopez, D. S., Ntzani, E. E., & Ioannidis, J. P. A. (2015). Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*, 350, g7607.
- Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature Reviews. Nephrology*, 17(10), 639-654.
- United Nations. (s. f.). *Población | Naciones Unidas*. Recuperado 11 de enero de 2024, de <https://www.un.org/es/global-issues/population>
- Valenza, S., Paciaroni, L., Paolini, S., Bonfigli, A. R., Di Rosa, M., Rabini, R. A., Tortato, E., Pelliccioni, P., & Pelliccioni, G. (2020). Mild cognitive impairment subtypes and type 2

- diabetes in elderly subjects. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2055.
- Van den Berg, E., Reijmer, Y. D., de Bresser, J., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J., Biessels, G. J., & Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. (2010). A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 53(1), 58-65.
- Van Sloten, T. T. (2017). Vascular dysfunction: At the heart of cardiovascular disease, cognitive impairment and depressive symptoms. *Artery research*, 19, 18-23.
- Vázquez-de Sebastián, J., Ciudin, A., & Castellano-Tejedor, C. (2021). Analysis of Effectiveness and Psychological Techniques Implemented in mHealth Solutions for Middle-Aged and Elderly Adults with Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine Research*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/jcm10122701>
- Vázquez-de Sebastián, J., Ortiz-Zuñiga, A. M., Ciudin, A., Ars, J., Inzitari, M., Simó, R., Hernández, C., Ariño-Blasco, S., Barahona, M. J., Franco, M., Gironès, X., Crespo-Maraver, M. C., Rovira, J. C., Castellano-Tejedor, C., & The Dialcat Consortium. (2024). Cognitive profile and cardiovascular risk factors in older adults with Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(4), 500.
- Veronese, N., Facchini, S., Stubbs, B., Luchini, C., Solmi, M., Manzato, E., Sergi, G., Maggi, S., Cosco, T., & Fontana, L. (2017). Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 72, 87-94.
- Villeneuve, S., Belleville, S., Massoud, F., Bocti, C., & Gauthier, S. (2009). Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(4), 375-381.
- Wang, C., Chan, J. S. Y., Ren, L., & Yan, J. H. (2016). Obesity Reduces Cognitive and Motor

- Functions across the Lifespan. *Neural Plasticity*, 2016, 2473081.
- Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, S., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 14-21.
- Welcome to the. (s. f.). National Institute on Aging. Recuperado 26 de febrero de 2024, de <https://www.nia.nih.gov/>
- Whitmer, R. A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C., & Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64(2), 277-281.
- Willis, F. (2007). Hipertensión. En *Tratado de medicina de urgencias pediátricas* (pp. 428-432). Elsevier.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- Winovich, D. T., Longstreth, W. T., Jr, Arnold, A. M., Varadhan, R., Zeki Al Hazzouri, A., Cushman, M., Newman, A. B., & Odden, M. C. (2017). Factors Associated With Ischemic Stroke Survival and Recovery in Older Adults. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 48(7), 1818-1826.
- Wirtz, V. J., Kaplan, W. A., Kwan, G. F., & Laing, R. O. (2016). Access to Medications for Cardiovascular Diseases in Low- and Middle-Income Countries. *Circulation*, 133(21), 2076-2085.
- Wolff, J. L., Starfield, B., & Anderson, G. (2002). Prevalence, expenditures, and complications

- of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal Medicine*, 162(20), 2269-2276.
- World Health Organization. (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic : Report of a WHO Consultation*. World Health Organization.
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 310(20), 2191-2194.
- Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Imaging*, 37(5), 730-732.
- Wu, S., Liu, X., Yang, H., Ma, W., & Qin, Z. (2023). The effect of lipid metabolism on age-associated cognitive decline: Lessons learned from model organisms and human. *IBRO Neuroscience Reports*, 15, 165-169.
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., Ancoli-Israel, S., & Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 306(6), 613-619.
- Yates, K. F., Sweat, V., Yau, P. L., Turchiano, M. M., & Convit, A. (2012). Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2060-2067.
- Yeh, S.-C. J., & Liu, Y.-Y. (2003). Influence of social support on cognitive function in the elderly. *BMC Health Services Research*, 3(1), 9.
- Yesavage, J. A. (1986). The use of self-rating depression scales in the elderly. En L. W. Poon (Ed.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults* , (pp (Vol. 419, pp. 213-217). American Psychological Association, xv.
- Yin, Z.-X., Shi, X.-M., Kraus, V. B., Fitzgerald, S. M., Qian, H.-Z., Xu, J.-W., Zhai, Y., Sereny, M.

- D., & Zeng, Y. (2012). High normal plasma triglycerides are associated with preserved cognitive function in Chinese oldest-old. *Age and Ageing*, 41(5), 600-606.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanus, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., & INTERHEART Study Investigators. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937-952.
- Zarezadeh, M., Mahmoudinezhad, M., Faghfour, A. H., Mohammadzadeh Honarvar, N., Regestein, Q. R., Papatheodorou, S. I., Mekary, R. A., & Willett, W. C. (2024). Alcohol consumption in relation to cognitive dysfunction and dementia: A systematic review and dose-response meta-analysis of comparative longitudinal studies. *Ageing Research Reviews*, 100(102419), 102419.
- Zhang, H.-Z., Zhang, P., Chang, G.-Q., Xiang, Q.-Y., Cao, H., Zhou, J.-Y., Dong, Z.-M., Qiao, C., Xu, C.-R., Qin, Y., & Lou, P.-A. (2021). Effectiveness of cognitive behavior therapy for sleep disturbance and glycemic control in persons with type 2 diabetes mellitus: A community-based randomized controlled trial in China. *World Journal of Diabetes*, 12(3), 292-305.
- Zhang, J. Y., Shang, T., Chattaraj, S., Cohen, O., Heschel, M., Vigersky, R. A., Heinemann, L., Nørgaard, K., Svensson, J., Buckingham, B., & Klonoff, D. C. (2021). Advances in Insulin Pump Infusion Sets Symposium Report. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 15(3), 705-709.
- Zheng, B., Su, B., Udeh-Momoh, C., Price, G., Tzoulaki, I., Vamos, E. P., Majeed, A., Riboli, E., Ahmadi-Abhari, S., & Middleton, L. T. (2022). Associations of Cardiovascular and Non-Cardiovascular Comorbidities with Dementia Risk in Patients with Diabetes: Results from a Large UK Cohort Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 9(1), 86-91.
- Zheng, F., Yan, L., Yang, Z., Zhong, B., & Xie, W. (2018). HbA1c, diabetes and cognitive decline:

- the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*, 61(4), 839-848.
- Zhen, J., Lin, T., Huang, X., Zhang, H., Dong, S., Wu, Y., Song, L., Xiao, R., & Yuan, L. (2018). Association of ApoE genetic polymorphism and type 2 diabetes with cognition in non-demented aging Chinese adults: A community based cross-sectional study. *Aging and Disease*, 9(3), 346-357.
- Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y., Alberti, G., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 12(6), 295-300.
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(12), 723-738.
- Zuñiga, A. M. O., Simó, R., Rodríguez-Gómez, O., Hernández, C., Rodrigo, A., Jamilis, L., Campo, L., Alegret, M., Boada, M., & Ciudin, A. (2020). Clinical Applicability of the Specific Risk Score of Dementia in Type 2 Diabetes in the Identification of Patients with Early Cognitive Impairment: Results of the MOPEAD Study in Spain. En *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Número 9, p. 2726). <https://doi.org/10.3390/jcm9092726>

Anexo 1.

Artículo científico complementario

Vázquez-de Sebastián, J., Ortiz-Zúñiga, Á. M., Ciudin, A., Ars, J., Inzitari, M., Simó Canonge, R., Hernández, C., Ariño-Blasco, S., Barahona, M. J., Franco, M., Gironès, X., Crespo-Maraver, M. C., Rovira, J. C., & Castellano-Tejedor, C. (2024). *Cognitive profile and cardiovascular risk factors in older adults with mild cognitive impairment*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(4), 500. <https://doi.org/10.3390/ijerph21040500>





Article

Cognitive Profile and Cardiovascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment

Julia Vázquez-de Sebastián, Angel M. Ortiz-Zuñiga, Andreea Ciudin, Joan Ars, Marco Inzitari, Rafael Simó, Cristina Hernández, Sergio Ariño-Blasco, María José Barahona, Maite Franco et al.

Special Issue

Non-pharmacological Interventions for the Management of Chronic Health Conditions and Non-communicable Diseases

Edited by
Dr. Carmina Castellano-Tejedor





Article

Cognitive Profile and Cardiovascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment

Julia Vázquez-de Sebastián ^{1,2,3,*}, Angel M. Ortiz-Zuñiga ^{3,4}, Andreea Ciudin ^{3,4}, Joan Ars ^{2,5}, Marco Inzitari ^{2,6}, Rafael Simó ^{3,4}, Cristina Hernández ^{3,4}, Sergio Ariño-Blasco ⁷, María José Barahona ⁸, Maite Franco ⁹, Xavier Gironès ¹⁰, María Cruz Crespo-Maraver ¹¹, Joan Carles Rovira ¹², Carmina Castellano-Tejedor ^{2,13} and The DIALCAT Consortium [†]

- ¹ Facultat de Psicologia, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08192 Barcelona, Spain
 - ² RE-FiT Barcelona Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research & Parc Sanitari Pere Virgili (VHIR-PSPV), 08023 Barcelona, Spain; carmina.castellano@uab.cat (C.C.-T.)
 - ³ Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), 08035 Barcelona, Spain
 - ⁴ CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III Spain & Endocrinology Department, University Hospital Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain
 - ⁵ Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08192 Bellaterra, Spain
 - ⁶ Faculty of Health Sciences, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), 08018 Barcelona, Spain
 - ⁷ Geriatric Service, Fundació Privada Hospital Asil de Granollers (FPHAG), 08402 Barcelona, Spain
 - ⁸ Endocrinology Service, Hospital Universitari Mutua Terrassa (HUMT), 08221 Terrassa, Spain
 - ⁹ Consorci Sanitari de Terrassa (CST), 08227 Terrassa, Spain
 - ¹⁰ Faculty of Health Sciences (UM-FUB), University of Vic-Central University of Catalonia, 08500 Vic, Spain
 - ¹¹ Fundació Althaia-Xarxa Assistencial Universitària de Manresa (FA), 08243 Manresa, Spain
 - ¹² Consorci Hospitalari de Vic (University Hospital of Vic), 08500 Vic, Spain
 - ¹³ GIES Research Group, Basic Psychology Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08192 Bellaterra, Spain
- * Correspondence: julia.vazquez@autonoma.cat
† Collaborators/Membership of the Group/Team Name is provided in the Acknowledgments.



Citation: Vázquez-de Sebastián, J.; Ortiz-Zuñiga, A.M.; Ciudin, A.; Ars, J.; Inzitari, M.; Simó, R.; Hernández, C.; Ariño-Blasco, S.; Barahona, M.J.; Franco, M.; et al. Cognitive Profile and Cardiovascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2024**, *21*, 500. <https://doi.org/10.3390/ijerph21040500>

Academic Editor: Fred Paas

Received: 6 March 2024

Revised: 11 April 2024

Accepted: 15 April 2024

Published: 18 April 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The prevalence of cardiovascular risk factors (CVRFs) in the older adults population and their specific impact on their cognitive profiles still requires further research. For this purpose, a cross-sectional study was carried out to describe the presence of CVRFs and their association with cognitive performance in a sample of older adults (65–85 years old) with Mild Cognitive Impairment (MCI). Participants ($n = 185$) were divided into three groups concerning their cardiovascular risk level determined by the presence of different CVRFs, including Type 2 Diabetes (T2D), dyslipidemia, hypertension, and obesity. The primary outcome measures were the participant's scores in the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). Sociodemographic, clinical, and psychosocial data were collected. Non-parametrical statistical analyses and effect sizes were calculated. Findings revealed that a greater presence of CVRFs was not associated with a worse overall cognitive performance. High-risk patients were more likely to have significantly worse performance in the attentional domain compared to medium-risk ($p = 0.029$, $r = 0.42$) and compared to low-risk ($p = 0.041$, $r = 0.35$), specifically in the digits repetition subtest ($p = 0.042$). T2D alone was the CVRF associated with cognitive differences ($p = 0.037$, $r = 0.32$), possibly mediated by the duration of the condition. Consequently, a higher presence of CVRFs did not lead to a worse overall cognitive performance. However, high-risk individuals were more likely to experience cognitive impairment, particularly in the attentional domain. T2D played a significant role in these cognitive profile differences, possibly influenced by its duration.

Keywords: cardiovascular risk factors; type 2 diabetes; cognitive impairment; neuropsychological profile; mild cognitive impairment; older adults

1. Introduction

1.1. Cardiovascular Risk Factors (CVRFs) and the Aging Population

Cardiovascular diseases are the primary cause of mortality worldwide, markedly reducing quality of life [1]. Recent data from the global burden of Cardiovascular Diseases and Risks spanning from 1990 to 2022 highlight the significant impact of these conditions, resulting in 396 million years of life lost and 44.9 million years lived with disability [2]. In Spain, existing data reveal a steady increase in the prevalence of CVRFs among those over 65, with the most significant surge observed after age 75 [3]. Comorbidities and health complications associated with CVRFs, such as cognitive impairment—which is also closely related to aging—exacerbate the costs and impact on health care [4]. Consequently, the large number of people affected by these conditions poses challenges for health systems in managing this complex chronic disease. Identifying key factors in physical and cognitive decline, including modifiable lifestyle aspects, and eliciting affordable non-pharmacological interventions have become public health priorities [5].

1.2. Cardiovascular Risk Factors' Impact on Cognition

CVRFs such as Type 2 Diabetes (T2D) [6], dyslipidemia [7], hypertension [8], and obesity [9,10] have been identified as predictive indicators of cognitive functioning and the risk of developing dementia. In this regard, research has indicated that a greater number of CVRFs are directly correlated with worse overall cognitive performance in a dose–response manner [11]. Consequently, some researchers emphasize the importance of focusing on the cognitive effects of overall risk rather than the impact of individual risk factors [12]. It is important to note that the timing of lifespan studies of sample populations plays a crucial role, as there appears to be a nonlinear, U-shaped association, with stronger risk estimates in mid-life compared to late-life [13]. However, this association remains unclear, with contradictory results, particularly for some factors, such as obesity [14,15]. For these reasons, it is crucial to continue expanding our knowledge about the cognitive impact of CVRFs, both collectively and in terms of their individual influence on older adults. This is particularly significant since factors such as T2D have shown more robust associations with the risk of developing dementia [16,17]. Among patients with T2D, higher glycemic levels and variables such as insulin treatment and duration since T2D diagnosis have been linked to these detriments [18–20]. Genetic predispositions carrying the APOE ϵ 4 allele (Zhen et al., 2018) and/or the TOMM40 G allele (Gui et al., 2021), along with other factors such as a diagnosis of depression [18], high Body Mass Index (BMI) [18], and other cardiovascular comorbidities [20] have also been linked to exacerbating cognitive decline.

1.3. Cognitive Impairment-No Dementia Profile

Mild Cognitive Impairment (MCI), considered prodromal dementia, has demonstrated limited ability in predicting progression to dementia. Some authors argue for the need to distinguish the concept of MCI from cognitive impairment in patients with cardiovascular disease [21]. Consequently, Vascular Cognitive Impairment (VCI) was introduced to describe the spectrum of cognitive changes related to vascular causes, ranging from early cognitive impairment to dementia. Clinically, VCI can manifest as vascular dementia (either pure or combined with AD) or as Vascular Cognitive Impairment without dementia (i.e., VCI-ND), a prodromal condition associated with an increased risk of dementia [22]. Compared to MCI, VCI-ND has been associated with a lower risk of progression and a more stable course. However, more evidence is needed in this area, as this pattern is not always observed, and the associated cognitive changes associated can be variable.

Regarding the cognitive impairment profile of patients with CVRFs and T2D without dementia, some meta-analyses have shown the presence of performance deficits across multiple cognitive domains, with significant heterogeneity and contradictory results. Patients with vascular disease appear to exhibit poorer performance in executive functions [18], specifically in cognitive flexibility [23], working memory [19], and processing speed [19,24], detriments often associated with impaired fronto-cortical connections in cardiovascular

patients rather than memory-related issues typically seen in the AD [17]. Other impaired domains include voluntary motor control and episodic and verbal or visual memory [23,24]. Nevertheless, these associations remain unclear due to overlapping cognitive profiles between vascular dementia, MCI, and AD cognitive profiles [25].

1.4. Justification for This Research

Despite all this evidence, the association of CVRFs with cognition has yet to be clarified. The study of mediating factors, such as clinical variables, genetic markers, sociodemographic data, and lifestyle indicators, will enhance our understanding of how CVRFs and T2D influence cognitive performance and its progression. A more comprehensive description of cognitive profiles in older adults with MCI (or Cognitive Impairment-no dementia; CI-ND) is crucial for improving predictive accuracy and developing more effective prevention and treatment strategies to mitigate CVRFs that could alter the disease's course. Thus, a better understanding of cognitive disorders, based on recognizing these mechanisms and indicators will aid in developing new methods for their prevention and treatment [26].

This cross-sectional research was aimed to describe the presence of CVRFs (specifically, T2D, hypertension, hyperlipidemia, and BMI > 30 kg/m²) and study their association with cognitive performance in a sample of older adults with MCI (65 to 85 years old) to determine differences in impaired cognitive domains. The research questions related to the primary goal of this study were as follows:

(a) Is a greater number of cardiovascular risk factors associated with a worse overall cognitive performance in a dose–response manner in older adults with cognitive impairment-no dementia? (b) Are there differences in the cognitive profiles among the three levels of cardiovascular risk factors? (c) Is Type 2 Diabetes Mellitus the more robust factor associated with cognitive dysfunction?

Regarding the first research question, we hypothesized significant differences in overall cognitive performance among the three CVRF groups. Concerning the cognitive profile, we expected notable differences related to CVRFs between groups in attention, executive, and visuospatial functions, primarily, in non-amnesic functions. However, mixed results in research on memory functioning do not support a strong hypothesis. We anticipated that Type 2 Diabetes Mellitus would be the CVRF that most significantly influences cognitive performance.

2. Method

2.1. Study Design

A cross-sectional observational study was carried out (from September 2020 to June 2022) as part of a larger research project entitled DIALCAT Project: Diabetes as an accelerator of cognitive impairment and Alzheimer's disease: comprehensive approach and adherence to treatment. DIALCAT was a multicenter, longitudinal study that included an observational prospective study and an mHealth randomized controlled trial ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03578991) Identifier: NCT03578991) conducted in different regions (Barcelona, Granollers, Terrassa, Vic, and Manresa) of Catalonia (Spain) to help T2D patients in improving their medication adherence and following up their physical and cognitive function. The duration of the project was three years (from January 2017 to January 2020). The DIALCAT project methodology is accessible at <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03578991> (accessed on 1 April 2024).

2.2. Participants

The DIALCAT observational longitudinal total sample was $n = 322$. Participants were recruited from Endocrinology Departments and Geriatric Services from six reference health-care centers in Catalonia (Spain) and invited to participate in the study when attending routine follow-up visits. Patients who voluntarily agreed to participate were included in the study after reviewing compliance with the inclusion/exclusion criteria. The subsample of 185 outpatient patients diagnosed with MCI was selected for this research.

Inclusion criteria: (a) Patients with T2D and non-diabetic aged 65 to 85 years (both included), (b) Patients diagnosed with MCI following the diagnostic criteria of the NIA-AA (Jack et al., 2018), (c) Patients showing ability to read and write in Spanish and/or Catalan. Exclusion criteria: (a) Family history of AD, (b) Mild-to-moderate AD, (c) Patients with other types of cognitive impairment, (d) Type 1 diabetic patients, (e) Advanced diabetic retinopathy (proliferative diabetic retinopathy, previous treatment with photocoagulation or intravitreal injections of anti-VEGF agents or corticosteroids), (f) Patients with severe uncorrected sensory deficits that make assessment impossible (blindness, deafness), (g) Patients with manifest language barrier related to the language of the scales and tests included in the study protocol (Catalan, Spanish), (h) Patients with premorbid intellectual disabilities, and (i) Patients with a recent personal clinical history (less than one year) of alcohol abuse or consumption of other illegal toxic substances.

Patients were divided into three groups concerning their cardiovascular risk level (CVRL) (low risk, medium risk, and high risk) based on the presence of different CVRFs, considering the following: T2D, dyslipidemia, hypertension, and BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$. For the purposes of the present research, a CVRFs classification was developed based on cardiovascular risk prediction models, such as the Framingham Risk Score (FRS) [27], the SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [28], and the World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH, Europe) models. Our CVRFs Calculator scores were as follows: The presence of T2D grants major risk with 3 points. BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, and hypertension and dyslipidemia grant 1 point each, resulting in 3 levels of CVRFs presence. The sum of all factors led to the following groups: 0–2, low risk; 3–4, medium risk; and 5–6, high risk.

2.3. Measures and Variables Collected

Sociodemographic and clinical data were extracted previously from patients' medical records and confirmed with the patients' responses in the hospital setting at their follow-up visit. Three health professionals participated in the visit. Firstly, the nurse performed blood testing. Secondly, one geriatrician or the endocrinologist collected the sociodemographic information using a clinical interview. Lastly, the neuropsychologist trained in its application performed the neuropsychological, functional, and psychosocial tests.

2.4. Primary Measures

Neuropsychological measures. The main outcome variables of this research were the global score and the standard index domain scores of the Spanish adaptation of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) [29,30]. The RBANS is a short neuropsychological battery (administration time around 30 min, approximately) sensitive to detecting cognitive impairment in degenerative and non-degenerative pathology. It comprises 12 subtests divided into five domains: attention, language, visual-spatial/constructive ability, immediate memory, and delayed memory. The RBANS Form A was applied, for which Spanish normative data of the study population were available [31].

Secondary Measures

Sociodemographic and clinical data. Sociodemographics comprised the following: age, BMI, gender, educational level, and history of substance use (tobacco and alcohol). Clinical data comprised the following: diagnosis of T2D and years of evolution (years since T2D diagnosis), dyslipidemia, hypertension, obstructive sleep apnea syndrome,

ischemic cardiopathy, presence of other cardiovascular illness, presence of peripheral arteriopathy, and other medical conditions. Also, a blood extraction was carried out using standard routines. The following laboratory parameters were considered: resting plasma glucose, glycosylated haemoglobin (HbA1c), triglycerides, total cholesterol, High-Density Lipoprotein cholesterol (HDL), and the allelic profile of the ApoE gene.

Psychosocial and functional data. The Clinical Dementia Rating Scale (CDR) [32], is a widely used instrument to rate patients on the severity of dementia. Ratings are assigned by the clinician on a 0–5 point scale (0 = absent; 0.5 = questionable; 1 = present but mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = profound; 5 = terminal) on each of the six domains of cognitive daily living performance: memory, orientation, judgment and problem-solving, community affairs, home and hobbies, and self-care. The information needed to perform each rating is obtained through a semi-structured interview of the patient and/or a reliable informant. The Barthel index [33], the Geriatric Depression Scale-short form (GDS-sf) [34], and other health status indexes, such as the EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D) [35] and the Functional Social Support Questionnaire (DUKE-UNC) [36], were administered.

Procedure and Analyses. To pursue the objectives of this research, a part of the 2020-DIALCAT baseline database was employed. Statistical analyses of the data were carried out using SPSS 20.0 statistical software (IBM, Armonk, NY, USA). Descriptive data were reported as means (*M*), medians (*Mdn*), standard deviations (*SD*), ranges, and percentages (%) for all variables. Normal distribution was checked due to the small sample size before performing statistical tests. Since the vast majority of the outcome dimensions do not follow a normal distribution and the sample size is variable for the three groups, once classified in the three risk ranges, differences between groups based on the CVRFs Calculator (low, medium, high risk) and baseline measures were examined using the chi-square and the Kruskal–Wallis test and U-Mann–Whitney test, for qualitative and quantitative variables, respectively. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Size effects were also calculated, including *Eta* (small effect < 0.01 , medium effect $0.06–0.1$, large effect > 0.1) for the chi-squared test and effect size *r* (small effect < 0.3 , medium effect $0.3–0.5$, large effect > 0.5) for U-Mann–Whitney test.

2.5. Ethical Aspects

All participants provided written informed consent, and the study protocol and procedures were approved according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki and received approval from the Research Ethics Committees from all the participating institutions. All data were stored and saved anonymized in secure servers for scientific exploitation.

3. Results

3.1. Characteristics of the Sample

A total of 185 participants ($n = 95$ women, 51%) were included in the analyses with a mean age of 76 ± 6.1 years. Concerning clinical variables, 66.5% of participants ($n = 123$) had a T2D diagnosis, 71.7% ($n = 132$) had hypertension, and 67% ($n = 124$) had dyslipidemia. Regarding the ApoE genotype, a higher proportion of the participants were E4/E4 carriers ($n = 110$, 59.4%) versus E2/E4; E3/E4 carriers ($n = 62$, 33.6%) or E2/E2; E3/E3 ($n = 13$, 7%). All sociodemographic and clinical characteristics of the sample are presented in Table 1.

Table 1. Sociodemographic and baseline clinical characteristics of the sample (N = 185) according to the three levels of cardiovascular risk.

		Low Risk (n = 55)	Medium Risk (n = 40)	High Risk (n = 90)	Full Sample (n = 185)		
		M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	<i>p</i> ^a Effect Size	
Age (years)		78 (5.6)	77.5 (5.7)	74 (6.1)	76 (6.1)	12.92; 0.002 *	1633.5; r = 0.98
Body Mass Index ^c		27 (4)	28 (4.7)	31.1 (6)	29.2 (5.4)	23.2; <0.001 **	eta = 0.41
Number of CVRF		1.1 (0.8)	2 (0.6)	3.4 (0.5)	2.4 (1.1)	142.78; <0.001 **	eta = 0.77
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>p</i> ^b	<i>effect size</i>
Gender	Female	31 (56.4)	21 (52.5)	43 (47.8)	95 (51.4)	1.034; 0.596	
	Male	24 (43.6)	19 (47.5)	47 (52.2)	90 (48.6)		
Educational level ^d	Preschool education	10 (18.2)	8 (20.5)	25 (28.7)	43 (23.8)	16.66; 0.275	
	Primary education	25 (45.5)	14 (35.9)	30 (34.5)	69 (38.1)		
	Low secondary education	13 (23.6)	6 (15.4)	13 (14.9)	32 (17.7)		
	High secondary education	3 (5.5)	5 (12.8)	14 (16.1)	22 (12.2)		
	Superior Technician	0 (0)	1 (2.6)	1 (1.1)	5 (2.8)		
	Tertiary education	0 (0)	3 (7.7)	2 (2.3)	5 (2.8)		
	University or postgraduate	1 (1.8)	1 (2.6)	1 (1.1)	3 (1.7)		
Alcohol consumption ^d	No	44 (81.5)	28 (71.8)	71 (80.7)	143 (79)	1.571; 0.456	
	Yes	10 (18.5)	11 (28.2)	17 (19.3)	38 (21)		
Tobacco use ^e	No	38 (70.4)	27 (69.2)	59 (66.3)	124 (68.1)	4.689; 0.321	
	Yes	0 (0)	3 (7.7)	3 (3.4)	6 (3.3)		
	Ex-smoker	16 (29.6)	9 (23.1)	27 (30.3)	52 (28.6)		
		Low Risk (n = 55)	Medium Risk (n = 40)	High Risk (n = 90)	Full sample (N = 185)		
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>p</i> ^b	<i>effect size</i>
T2D	No	55 (100)	7 (17.5)	0 (0)	62 (33.5)	159.082; <0.001 **	eta = 0.93
	Yes	0 (0)	33 (82.5)	90 (100)	123 (66.5)		
	Years of evolution ^h		-	13.5 (1.9)	16.7 (0.9)	15.9 (8.7)	4.873; 0.027 *

Table 1. Cont.

		Low Risk (<i>n</i> = 55)	Medium Risk (<i>n</i> = 40)	High Risk (<i>n</i> = 90)	Full Sample (<i>n</i> = 185)		
		<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>p</i> ^a <i>Effect Size</i>	
Hypertension ^f	No	26 (47.3)	18 (46.2)	8 (8.9)	52 (28.3)	32.623; <0.001 **	eta = 0.42
	Yes	29 (52.7)	21 (53.8)	82 (91.1)	132 (71.7)		
Dyslipidemia	No	30 (54.5)	23 (57.5)	8 (8.9)	61 (33)	46.090; <0.001 **	eta = 0.5
	Yes	25 (45.5)	17 (42.5)	82 (91.1)	124 (67)		
Obstructive Sleep Apnea Syndrome ^g	No	50 (96.2)	35 (89.7)	66 (77.6)	151 (85.8)	9.708; 0.008 *	eta = 0.23
	Yes	2 (3.8)	4 (10.3)	19 (22.4)	25 (14.2)		
Ischemic Cardiopathy	No	48 (88.9)	35 (87.5)	70 (77.8)	153 (83.2)	3.664; 0.160	
	Yes	6 (11.1)	5 (12.5)	20 (22.2)	31 (16.8)		
Cardiovascular Illness ^h	No	50 (92.6)	37 (92.5)	81 (92)	168 (92.3)	0.017; 0.992	
	Yes	4 (7.4)	3 (7.5)	7 (8)	14 (7.7)		
Peripheral Arteriopathy ⁱ	No	53 (98.1)	38 (95)	76 (85.4)	167 (91.3)	7.752; 0.021 *	eta = 0.206
	Yes	1 (1.9)	2 (5)	13 (14.6)	16 (8.7)		
ApoE Genotype ^j	E2/E2; E3/E3	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	9 (7)	2.290; 0.683	
	E2/E4; E3/E4	11 (25.6)	7 (16.3)	25 (58.1)	43 (33.6)		
	E4/E4	26 (34.2)	16 (21.1)	34 (44.7)	76 (59.4)		

Note. ^a Chi-squared test is used for categorical variables ^b Kruskal–Wallis test for quantitative variables. *p*-value (*p* < 0.05) indicates statistical differences between CVR levels. * *p* < 0.05. ** *p* < 0.001. ^c 15 missing values. ^d 4 missing values. ^e 3 missing values. ^f 1 missing value. ^g 2 missing values. ^h 8 missing values. ⁱ 56 missing values. ^j 22 missing values.

3.2. Comparisons between the Three Groups of CVRL

3.2.1. Sociodemographic and Clinical Characteristics

Between-groups analysis has revealed statistical differences in age ($p = 0.002$). Comparisons of all pairs of groups showed that participants at high risk ($Mdn = 74$) were younger than participants at the other risk levels [high risk versus low risk ($Mdn = 79$), $U(N_{\text{high risk}} = 90, N_{\text{low risk}} = 55), = 1633.5, z = -3.434, p = 0.001, r = 0.98$; high risk versus medium risk ($Mdn = 77.5$), $U(N_{\text{high risk}} = 90, N_{\text{medium risk}} = 40), = 1375.5, z = -2.145, p = 0.032, r = 0.40$]. There were no statistically significant differences in gender or educational level between groups.

Since the groups were created based on CVRFs, several statistical differences in clinical characteristics between them were expected. Specifically, the groups differed in terms of BMI ($p = 0.001$), hypertension ($p < 0.001$), dyslipidemia ($p < 0.001$), and T2D ($p < 0.001$). In addition, participants at high cardiovascular risk had a greater time of evolution of T2D ($Mdn = 15$) than participants at medium risk ($Mdn = 11$), [$U(N_{\text{medium risk}} = 26, N_{\text{high risk}} = 75), = 692, z = -2.208, p = 0.027, r = 0.48$]. Other statistical differences between groups were related to Obstructive Sleep Apnea Syndrome ($p = 0.008$) and peripheral arteriopathy ($p = 0.021$). No statistical differences between groups were found regarding alcohol consumption, smoking, ischemic cardiopathy, cardiovascular illness, and the APOE genotype.

3.2.2. Psychosocial and Functional Measures

Significant differences between cardiovascular risk groups emerged concerning depressive symptoms ($H(2) = 6.35, p = 0.042$). In this sense, those patients within the high-risk ($Mdn = 4$) and low-risk groups ($Mdn = 4$), reported a greater number of depressive symptoms (higher scores in the GDS-15), compared to those at medium risk ($Mdn = 3$), [$U(N_{\text{low risk}} = 55, N_{\text{medium risk}} = 39), = 776.5, z = -2.286, p = 0.022, r = 0.54, U(N_{\text{medium risk}} = 39, N_{\text{high risk}} = 90), = 1312.5, z = -2.286, p = 0.023, r = 0.46$].

Regarding clinician rating of cognition, there were no differences in the scores of the CDR Scale (total, memory, orientation, judgment and problem-solving, community affairs, home and hobbies, and personal care), nor in the other psychosocial and functional measures, which were self-perceived social support (DUKE-UNC-15), self-rated health state (EQ-5D) and in the independence in activities of daily living (Barthel Index).

3.2.3. Laboratory Parameters

Between-groups comparisons of the serum parameters are illustrated in Table 2. Participants differed according to their group of CVRL progressively. That is to say, participants at high risk showed worse levels of glucose concentration ($p < 0.001$), HbA1c ($p < 0.001$), and triglycerides ($p < 0.001$), followed by those at medium risk and those at low risk. Total cholesterol ($p < 0.001$) and HDL cholesterol ($p < 0.001$) levels turned out to be significantly different in an equally progressive but inverse manner; participants at low risk had worse serum parameters, followed by those at medium and high risk.

Table 2. Laboratory parameters of the sample ($n = 185$) according to the three levels of cardiovascular risk.

	Low Risk ($n = 55$)	Medium Risk ($n = 40$)	High Risk ($n = 90$)	p Value
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	p^a
Glucose concentration (mg/dL) ^b	93.5 (11.2)	135.7 (44.4)	151.2 (59)	<0.001 **
HbA1c (%) ^c	5.6 (0.3)	6.8 (1.1)	7.5 (1.3)	<0.001 **
Triglycerides (mg/dL) ^d	112.6 (47.4)	130.2 (60.6)	159.2 (109)	<0.001 **
Total cholesterol (mg/dL) ^b	195.8 (44.8)	183.6 (41.8)	170.9 (39)	<0.001 **
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL) ^d	58.7 (12.7)	56.1 (17.7)	49.2 (13.7)	<0.001 **

Note. ^a p -value according to Kruskal–Wallis test (statistical significance at $p < 0.05$) between CVR levels. ** $p < 0.001$.

^b 7 missing values. ^c 14 missing values. ^d 10 missing values.

3.3. Research Questions

Neuropsychological Measures

RQ1. Is a greater number of cardiovascular risk factors associated with a worse overall cognitive performance in a dose–response manner in older adults with cognitive impairment-no dementia?

Table 3 includes the participants' standardized scores in the RBANS test and the results of the Kruskal–Wallis test. A greater number of cardiovascular risk factors was not associated with a worse overall cognitive performance in the form of dose response, as there were no significant differences between groups in the RBANS Global Score.

Table 3. Neuropsychological characteristics according to three levels of cardiovascular risk ($n = 185$).

		Low Risk (<i>n</i> = 55)	Medium Risk (<i>n</i> = 40)	High Risk (<i>n</i> = 90)	<i>p</i> ^a
		<i>M</i> (SD)	<i>M</i> (SD)	<i>M</i> (SD)	
RBANS Immediate Memory Index ^b		70.2 (18)	74 (18.2)	70.2 (15.6)	0.427
	List learning ^c	5.3 (3.3)	5.9 (3.5)	5.1 (3.1)	0.399
	Story memory ^c	4.6 (2.7)	5.3 (3.1)	4.8 (2.5)	0.501
RBANS Visuospatial/Constructional Index ^d		85.3 (23.2)	83.8 (20.7)	80.2 (19.1)	0.276
	Figure copy ^b	7.7 (4.5)	7.7 (4.7)	6.8 (4.1)	0.347
	Line orientation ^b	6.6 (3.6)	5.9 (3.1)	5.5 (3.4)	0.204
RBANS Language Index ^b		85 (14.7)	83.6 (15.7)	83.9 (13.4)	0.891
	Picture naming ^c	8.3 (3.2)	8 (3.3)	8.2 (3)	0.953
	Semantic fluency ^c	5.6 (3)	5.4 (2.7)	5.5 (2.5)	0.990
RBANS Attention Index ^e		67.7 (17)	67.9 (15.5)	61.9 (16)	0.034 [*]
	Digit span ^c	6.3 (2.7)	6.7 (2.8)	5.6 (2.6)	0.042 [*]
	Coding ^f	4 (3.1)	3.5 (2.6)	3.1 (2.7)	0.213
RBANS Delayed Memory Index ^b		66.5 (24)	69.5 (19.7)	70.1 (18.6)	0.430
	List recall ^e	5.4 (3.1)	5.8 (2.7)	5.6 (2.8)	0.712
	List recognition ^b	4.3 (2.8)	4.7 (2.8)	4.1 (2.8)	0.604
	Story recall ^g	4.6 (3.1)	5 (2.5)	4.7 (2.4)	0.523
	Figure recall ^g	6.3 (4)	6.6 (3.6)	7 (3.4)	0.623
RBANS Global Score ^d		70 (17.6)	70 (15.5)	67.2 (14.4)	0.612
Clinical Dementia Rating (CDR)	Memory ^h	0.83 (0.56)	0.77 (0.62)	0.75 (0.47)	0.612
	Orientation ^e	0.44 (0.44)	0.34 (0.46)	0.38 (0.44)	0.372
	Problem solving ^h	0.7 (0.59)	0.63 (0.54)	0.69 (0.48)	0.617
	Community affairs ^h	0.58 (0.66)	0.46 (0.52)	0.49 (0.5)	0.726
	Home and hobbies ^h	0.61 (0.68)	0.37 (0.54)	0.49 (0.57)	0.137
	Personal care ^h	0.18 (0.48)	0.21 (0.41)	0.19 (0.52)	0.726
	Total Score ^h	3.36 (2.71)	2.78 (2.5)	2.99 (2.27)	0.364

Note. ^a p -value according to Kruskal–Wallis test (statistical significance at $p < 0.05$) between CVR levels. * $p < 0.05$. Data are standard scores and scaled scores for RBANS (Indexes and global score) and RBANS subtests, respectively. Data are raw scores for CDR and MMSE. ^b 5 missing values. ^c 3 missing values. ^d 8 missing values. ^e 7 missing values. ^f 9 missing values. ^g 4 missing values. ^h 6 missing values.

RQ2. Are there differences in the cognitive profiles among the three levels of cardiovascular risk factors?

The Kruskal–Wallis test showed that the presence of CVRFs significantly affects attention performance ($p = 0.034$). Particularly, participants at high risk had significantly worse standard scores in the global attention score of the RBANS compared to participants at the other risk levels [U ($N_{\text{low risk}} = 52$, $N_{\text{high risk}} = 87$), $= 1793$, $z = -2.048$, $p = 0.041$, $r = 0.35$, U ($N_{\text{medium risk}} = 39$, $N_{\text{high risk}} = 87$), $= 1284$, $z = -2.185$, $p = 0.029$, $r = 0.42$]. When analyzing RBANS subtests, differences were seen in participants' performance in the digits repetition task ($p = 0.042$), showing that participants at high risk had lower scores than participants at low risk and medium risk, this difference being significant just between

high and medium risk participants [$U(N_{\text{medium risk}} = 40, N_{\text{high risk}} = 89), = 1346, z = -2.235, p = 0.025, r = 0.44$].

RQ3. Is Type 2 Diabetes Mellitus the more robust factor associated with cognitive dysfunction?

Concerning the isolated effect of the CVRF (T2D, BMI, hypertension, and dyslipidemia), results indicated that T2D alone was directly associated with these cognitive profile differences. The Mann–Whitney test showed that the presence of T2D significantly affects attention tests performance, showing that participants with T2D score significantly less in the RBANS Attention Index ($Mdn = 60$) than participants without T2D ($Mdn = 68$), [$U(N_{\text{no-T2D}} = 64, N_{\text{T2D}} = 122), = 3180, z = -2.082, p = 0.037, r = 0.32$]. There were no differences between T2D–noT2D participants' performance in the digits repetition subtests.

4. Discussion

This study aimed to investigate the association between CVRFs and cognitive performance in a sample of older adults with MCI. In response to the initial research question, our results indicated that the presence of more CVRFs did not correlate with worse overall cognitive or functional performance in daily living activities. However, it is noteworthy that despite similar levels of impairment across the three groups, significant age differences were observed, suggesting that a higher co-occurrence of CVRFs might lead to earlier cognitive impairment. Younger participants at high risk paired their cognitive state with that of an older population, with a mean difference of 4 years before participants at the other risk levels. Notably, there were no significant differences in other demographic factors, such as gender and educational level. Therefore, our results align with existing studies that have shown that the presence of multiple CVRFs accelerates cognitive decline cumulatively, following a dose–response pattern [37,38]. Specifically, the literature has indicated that patients with T2D experience cognitive deficits at earlier ages (median of 75 years (65–86) versus 68 years (65–79)) [20]. However, it is important to interpret cross-sectional analyses between age and cognitive function with caution. The reason for these differences could be that older individuals tend to have fewer risk factors due to changes in their medications and weight loss, which are also associated with cognitive decline.

The effects of CVRFs on cognition have been extensively explored, but results have been inconclusive. This may be due to variations in sample characteristics (e.g., participants with dementia vs. participants without dementia, mid-life vs. late-life, lack of prior cognitive diagnoses), treatment status, and other mediating factors, including comorbidity. Thus, the potential for confounding is significant. In our study, we focused on analyzing the cumulative impact of different combinations of CVRFs in older adults with MCI. Concerning specific neuropsychological domains, our results revealed an additive effect of CVRFs on attention, with participants at higher risk demonstrating poorer overall attentional performance compared to those at lower risk levels. This effect may potentially be attributed to the extended duration of high-risk participants' exposure to these factors. In particular, high-risk participants exhibited significantly impaired short-term verbal attention (digit repetition subtest) compared to medium-risk participants, whose performance was borderline. Given the cross-sectional nature of our study, these findings warrant further exploration through longitudinal prospective studies involving mid-life participants. Understanding how CVRFs influence cognitive decline over a lifespan is critical for developing effective preventive strategies for this vulnerable population. Previous longitudinal studies have already suggested an association between CVRFs and non-amnesic impairment in older adults [39,40]. In our sample, no significant differences were observed in other cognitive domains, although previous research has reported contradictory findings. Some studies, using the Framingham General Cardiovascular Risk Score and Magnetic Resonance Imaging, found an association between high cardiovascular risk and declines in global cognitive performance, executive functions, and vocabulary but not memory or visuospatial abilities [41,42]. In contrast, other studies have demonstrated associations with episodic memory, visuospatial abilities, and perceptual speed [43].

When examining the isolated effects of T2D, BMI, hypertension, and dyslipidemia, our results indicated a direct association between T2D and cognitive profile differences in attention. However, we urge caution in interpreting this finding due to the possible influence of confounding factors, as noted in previous cross-sectional studies involving older patients with T2D-MCI [44]. Gao et al. (2015) evaluated domain-specific effects of T2D on neuropsychological profiles, finding that performance in the digit span test was more impaired in individuals with T2D-MCI compared to controls. In contrast to our results, Gao et al. (2015) also reported detriments in executive and visuospatial functions, as assessed through block design and Trails B, as well as memory on the word learning list through delayed recall. Other cross-sectional studies examining neuropsychological effects on MCI patients found no differences in any test, including attention domain tests like the digit span, when comparing patients with and without T2D [45]. The discrepancies in these findings may be attributed to differences in cohort characteristics, such as community-based vs. clinical-based samples, as well as the interaction of various factors associated with T2D, including the duration of the condition, pharmacological treatment, and glucose monitoring, which may impact cognition. However, much of the existing literature on the effects of CVRFs, both in combination and isolation (e.g., Metabolic Syndrome and/or T2D), primarily focuses on no-dementia populations without specifying MCI diagnoses, thereby including participants with age-related cognitive decline. As a result, there is a need for further research specifically targeting MCI in older adults with various comorbidities.

In summary, this study reveals that MCI in older adults is more likely to manifest in individuals at higher risk and is characterized by poorer performance in the attentional domain. This population is also more susceptible to conditions like dementia, depression, and functional disabilities [45,46]. Cognitive dysfunction is especially significant due to its impact on quality of life. In older patients with T2D, cognitive dysfunction has been linked to inadequate diabetes control [47]. Therefore, it is crucial to monitor glucose control, adjust medications as needed, and provide safeguards against cognitive deficits through behavioral interventions [48].

Furthermore, it is important to note that the responsibility for the care of older MCI patients often falls on their families, resulting in significant personal and economic burdens. These costs have risen to \$450 billion in the USA and \$26 billion in Canada [49]. Evidence-based psychological techniques, part of what is known as Non-Pharmacological Interventions (NPIs), can enhance benefits and reduce the costs of interventions. Despite the growing interest in NPIs within the healthcare community, there is a lack of high-quality research on their implementation across various health conditions [50]. NPIs should encompass self-management, including medication adherence, treatment compliance, and daily glucose monitoring (in the case of T2D), as well as interventions to promote adherence to healthy lifestyles, such as regular physical activity and a nutritious diet. Research has shown that the most effective results are achieved through cognitive-behavioral (CB) methods [51,52]. These methods include stress management, relaxation techniques, self-monitoring of behavioral outcomes, problem-solving, cognitive restructuring, planning, goal-setting, modeling, self-efficacy, psychoeducation, and specific dietary and exercise recommendations. Additionally, new technologies like mHealth strategies, grounded in CB theories, have proven to be efficient in managing T2D in older adults [53]. New approaches rooted in well-established psychological theories are imperative, especially since the presence of CVRFs often correlates with mental disorders, potentially having multiplicative effects [54]. These findings are further supported by T2D research demonstrating the negative correlation of conditions like depression with treatment adherence [55]. Therefore, addressing overlapping risk factors through a multidisciplinary and integrative approach could expedite progress in managing these conditions and reducing associated disabilities [56].

This study must be considered within the context of several limitations. Firstly, the cross-sectional design used in this research does not establish causality. Additionally, it is important to acknowledge that our study participants were older adult outpatients with various CVRFs, making it inappropriate to generalize our findings to other population

groups. Therefore, while the results may not be broadly applicable to other populations, they do provide insights into individuals with MCI between the ages of 65–85, who exhibit varying combinations of CVRFs and degrees of severity.

Future studies should delve deeper into the associations we have reported, particularly concerning the presence of CVRFs in diverse sample populations. One notable limitation is the absence of criteria tailored to diagnose MCI in vascular patients, as some MCI classifications fail to consider potential vascular factors contributing to cognitive impairment [57]. Incorporating vascular diseases into MCI diagnosis criteria could enhance clinical accuracy and our understanding of progression patterns [22]. Another potential source of bias arises from the original study design, which was initially intended for a different purpose than the one we pursued. Our sample represents a subset of a larger population, limiting the generalizability of our findings. Furthermore, due to variations in sample group sizes, non-parametric statistical analysis was employed. Additionally, the significant amount of missing data, as indicated in the results tables, may impact the robustness of our findings. Further research is essential to gain a comprehensive understanding of how CVRFs influence cognition in older adults with MCI. This knowledge is critical for mitigating the impact on the quality of life and impeding the progression of dementia by implementing appropriate interventions to effectively manage and reduce these modifiable risk factors.

5. Conclusions

In our sample of MCI older adults, the higher presence of CVRFs seems to determine worse cognitive status in the form of a severity gradient, not in the overall cognitive state but in the attention domain. These cognitive profile differences appear earlier in participants with a higher presence of CVRFs. Attention performance in older adults with composites of CVRFs may serve as a crucial predictive factor in the early stages of cognitive impairment. Findings suggest T2D alone is the only factor studied determining these differences, possibly mediated by the time of evolution of T2D. However, limitations inherent to cross-sectional multicenter studies with purposive samples make it imperative to research further how different CVRFs along the lifespan may influence MCI older adults' profile and factors mediating this cognitive impairment.

Author Contributions: All authors have read the paper and have agreed to be listed as authors. All authors agreed with the manuscript results and conclusions: J.V.-d.S., C.C.-T., A.C., A.M.O.-Z., M.I., J.A., R.S., C.H., S.A.-B., M.J.B., M.F., X.G., M.C.C.-M. and J.C.R. Designed this study: J.V.-d.S., C.C.-T., A.C. and M.I. Acquisition of subjects/data: J.V.-d.S., A.C., A.M.O.-Z., S.A.-B., R.S., M.J.B., M.F., X.G., M.C.C.-M. and J.C.R. Wrote the initial draft: J.V.-d.S. and C.C.-T. Analysis and interpretation of data: J.V.-d.S., C.C.-T. and A.C. Preparation of manuscript J.V.-d.S., C.C.-T. and A.C. Review/editing of manuscripts: J.V.-d.S., C.C.-T., A.C., A.M.O.-Z., M.I. and J.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research has been financed by the European Union through the European Regional Development Fund (ERDF). Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER) & ACCIÓ for DIALCAT research (ref.: COMRDI B64574221423350).

Institutional Review Board Statement: Procedures of this research comply with international standards of human research, in accordance with the Declaration of Helsinki, and were approved by the Ethics Committee of Vall d'Hebron Research Institute (PR(AG)44/2018) and all reference ethics committees from the different healthcare centers recruiting participants: Fundació Althaia (Comitè d'Ètica d'Investigació de la FUNDACIÓ UNIÓ CATALANA D'HOSPITALS; 18/03), Mútua Terrassa (Comitè Ètic de Investigación con Medicamentos de FUNDACIÓ ASSISTENCIAL MÚTUA TERRASSA; 05/2018), Consorci sanitari de Terrassa (Comitè de Ètica de Investigación con Medicamentos del Consorci Sanitari de Terrassa; 28/05/2018), Consorci Hospitalari de Vic (Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES); 2018961-PRI192), Hospital General de Granollers (COMITÈ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ Fundació Privada Hospital Asil de Granollers; 2018200), Fundació Universitària del Bages (Comitè d'Ètica d'Investigació de la FUNDACIÓ UNIÓ CATALANA D'HOSPITALS; 18/03).

Informed Consent Statement: This study has followed internationally accepted standards for research practice and reporting. Data collection was carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. All participants gave written informed consent for participation.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: We would like to acknowledge Roser Rossell (Fundació Privada Hospital Asil de Granollers), Alba Homs and Maribel Martínez Prat (Fundació Sant Andreu Salut of Manresa) for their contribution to participants' recruitment and data collection. We also thank all the participants for their active help and willingness to collaborate in the study. **The DIALCAT Consortium is composed of:** Parc Sanitari Pere Virgili (PSPV) (Scientific coord.) (Marco Inzitari, Carmina Castellano Tejedor, Laura Mónica Pérez Bazán, Cristina Udina Argilaga, Eva Ruzafa Valiente, Alicia Calle Egusquiza, Elisabet Calvo Fernández, Mónica Mesas Cervilla, María Teresa Molins Vara, Julia Vázquez de Sebastián), Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH-VHIR) (Rafael Simó Canonge, Cristina Hernández Pascual, Andreea Ciudin, Ángel Ortiz Zuñiga), Consorci Sanitari de Terrassa (CST) (Maite Franco Romero, Ramón Roca Puig, Clara Romero Rascón, Cíó Tor Figueras, Antonio Rey, María José Sender, Laia Pijuan, Julia Grau, Laura Palenzuela), Fundació Recerca Mútua Terrassa (FMT) (María José Barahona Constanzo, Laura Casas, Carmen Quiros Lopez, Jerzy Krupinski, Laura Bugunya Hoffmann, Verónica Perea Castilla, Nuria Alonso Carril, Jessica Molina Seguí, Marta Almería Vivo, Sonia Arribas Pardo, Dolors Badenes Guia, Maria Teresa Buongiorno, Andreu Simó Servat), Clínica Universitèria de la Fundació Universitèria del Bages (FUB) (Xavier Gironès García, Esther Teixidó, Lluïsa Sort García, Antonia Puiggrós Binefa, Daniel García, Ester Colillas Malet, Núria Obradors Rial, Marina Mateu Capell, Montserrat Soler Sellarés, Sara Sevilla Martínez, Jordi Franch Pareja), Fundació Althaia Xarxa Assistencial Universitèria de Manresa (FA) (María Cruz Crespo Maraver, Eduard Pons Villanueva, Jordi Giménez Salinas, Jordi Aligué Capsada, Judit Bonet Álvarez, Anna Arnau Bartés, Irantzu Elorz Ibáñez, Jesús Montesinos Muñoz, Gemma Cuberas Borrós, Elisabet Roldán Bueno, David Berengué Egea), Fundació Privada Hospital Asil de Granollers (FPHAG) (Sergio Ariño, Diana Navarro Llobet, Gemma Molist Señé, Juliana Valencia Robledo), Consorci Hospitalari de Vic (CHV) (Joan Carles Rovira Pascual, Núria Roger Casals, Emi Chirveches, Joan Espauella Panicot, Isabel Ramon Bofarull, Antoni Casals Pascual, Francesc Escabilla, Anna Bartés Plans, Jordina Muñoz Padrós, Laura Espinosa Lopez, Emma Puigoriol Juvanteny), Lambdaloopers (Adrià Batlle), Universitat Politècnica de Catalunya (UPC) (Cristian Barrué, Antonio Martínez), Leitat (Santiago Nieva, Ramón Messeguer, Mireia Giménez), Mixestat (Jorge Ruiz), Meditecnologia (Simón Schwartz, Edna Murillo), Mind the Byte (David Bermúdez, Oscar Villacañas Pérez, Laia Casafont, Claudia Nieva).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Mc Namara, K.; Alzubaidi, H.; Jackson, J.K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: How are pharmacists getting involved? *Integr. Pharm. Res. Pract.* **2019**, *8*, 1–11. [\[CrossRef\]](#)
2. Mensah, G.A.; Fuster, V.; Murray, C.J.L.; Roth, G.A.; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2023**, *82*, 2350–2473. [\[CrossRef\]](#)
3. Bases de Datos y Gráficas de la Agencia Europa Press. (n.d.). Available online: <https://www.epdata.es/> (accessed on 10 April 2024).
4. Jaul, E.; Barron, J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front. Public Health* **2017**, *5*, 335. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Hughes, T.F.; Ganguli, M. Modifiable Midlife Risk Factors for Late-Life Cognitive Impairment and Dementia. *Curr. Psychiatry Rev.* **2009**, *5*, 73–92. [\[CrossRef\]](#)
6. Simó, R.; Ciudin, A.; Simó-Servat, O.; Hernández, C. Cognitive impairment and dementia: A new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol.* **2017**, *54*, 417–424. [\[CrossRef\]](#)
7. Wee, J.; Sukudom, S.; Bhat, S.; Marklund, M.; Peiris, N.J.; Hoyos, C.M.; Patel, S.; Naismith, S.L.; Dwivedi, G.; Misra, A. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimer's Dement. J. Alzheimer's Assoc.* **2023**, *15*, e12395. [\[CrossRef\]](#)
8. Ou, Y.-N.; Tan, C.-C.; Shen, X.-N.; Xu, W.; Hou, X.-H.; Dong, Q.; Tan, L.; Yu, J.-T. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension* **2020**, *76*, 217–225. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Anstey, K.J.; 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. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* **2011**, *12*, e426–e437. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

10. Fitzpatrick, A.L.; Kuller, L.H.; Lopez, O.L.; Diehr, P.; O'Meara, E.S.; Longstreth, W.T., Jr.; Luchsinger, J.A. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: Cardiovascular health study. *Arch. Neurol.* **2009**, *66*, 336–342. [\[CrossRef\]](#)
11. Dearborn, J.L.; Knopman, D.; Sharrett, A.R.; Schneider, A.L.C.; Jack, C.R., Jr.; Coker, L.H.; Alonso, A.; Selvin, E.; Mosley, T.H.; Wagenknecht, L.E.; et al. The metabolic syndrome and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2014**, *38*, 337–346. [\[CrossRef\]](#)
12. Dregan, A.; Stewart, R.; Gulliford, M.C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: A population-based cohort study. *Age Ageing* **2013**, *42*, 338–345. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Gottesman, R.F.; Albert, M.S.; Alonso, A.; Coker, L.H.; Coresh, J.; Davis, S.M.; Deal, J.A.; McKhann, G.M.; Mosley, T.H.; Sharrett, A.R.; et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* **2017**, *74*, 1246–1254. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Benito-León, J.; Vega-Quiroga, S.; Villarejo-Galende, A.; Bermejo-Pareja, F. Hypercholesterolemia in elders is associated with slower cognitive decline: A prospective, population-based study (NEDICES). *J. Neurol. Sci.* **2015**, *350*, 69–74. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Walther, K.; Birdsill, A.C.; Glisky, E.L.; Ryan, L. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Hum. Brain Mapp.* **2010**, *31*, 1052–1064. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Espinosa, A.; Alegret, M.; Valero, S.; Vinyes-Junqué, G.; Hernández, I.; Mauleón, A.; Rosende-Roca, M.; Ruiz, A.; López, O.; Tárraga, L.; et al. A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: Evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *J. Alzheimer's Dis. JAD* **2013**, *34*, 769–780. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* **2004**, *256*, 183–194. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Mallorquí-Bagué, N.; Lozano-Madrid, M.; Toledo, E.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Cuenca-Royo, A.; Vioque, J.; Romaguera, D.; Martínez, J.A.; Wärnberg, J.; et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 16128. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Mansur, R.B.; Lee, Y.; Zhou, A.J.; Carmona, N.E.; Cha, D.S.; Rosenblatt, J.D.; Bruins, R.; Kakar, R.; Rasgon, N.L.; Lovshin, J.A.; et al. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* **2018**, *30*, 38–50.
20. Zuñiga, A.M.O.; Simó, R.; Rodriguez-Gómez, O.; Hernández, C.; Rodrigo, A.; Jamilis, L.; Campo, L.; Alegret, M.; Boada, M.; Ciudin, A. Clinical Applicability of the Specific Risk Score of Dementia in Type 2 Diabetes in the Identification of Patients with Early Cognitive Impairment: Results of the MOPEAD Study in Spain. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2726. [\[CrossRef\]](#)
21. Erkinjuntti, T.; Gauthier, S. The Concept of Vascular Cognitive Impairment. *Dement. Clin. Pract.* **2009**, *24*, 79–85.
22. Stephan, B.C.; Matthews, F.E.; Khaw, K.-T.; Dufouil, C.; Brayne, C. Beyond mild cognitive impairment: Vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimer's Res. Ther.* **2009**, *1*, 4. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Sadanand, S.; Balachandar, R.; Bharath, S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* **2016**, *32*, 132–142. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Palta, P.; Schneider, A.L.C.; Biessels, G.J.; Touradji, P.; Hill-Briggs, F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* **2014**, *20*, 278–291. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Libon, D.J.; Lamar, M.; Swenson, R.A.; Heilman, K.M. *Vascular Disease, Alzheimer's Disease, and Mild Cognitive Impairment: Advancing an Integrated Approach*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2020.
26. Pal, K.; Mukadam, N.; Petersen, I.; Cooper, C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **2018**, *53*, 1149–1160. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. D'Agostino, R.B., Sr.; Vasan, R.S.; Pencina, M.J.; Wolf, P.A.; Cobain, M.; Massaro, J.M.; Kannel, W.B. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* **2008**, *117*, 743–753. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Conroy, R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 987–1003. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Muntal Encinas, S.; Gramunt Fombuena, N.; Guia, B.; Casas Hernanz, L.; Aguilar Barbera, M. Traducción y adaptación española de la batería neuropsicológica Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) forma A en una muestra piloto. *Neurología* **2012**, *27*, 531–546. [\[CrossRef\]](#)
30. Randolph, C.; Tierney, M.C.; Mohr, E.; Chase, T.N. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary clinical validity. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **1998**, *20*, 310–319. [\[CrossRef\]](#)
31. De la Torre, G.G.; Suárez-Llorens, A.; Caballero, F.J.; Ramallo, M.A.; Randolph, C.; Lleó, A.; Sala, I.; Sánchez, B. Norms and reliability for the Spanish version of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) Form A. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2014**, *36*, 1023–1030. [\[CrossRef\]](#)
32. Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR). *Neurology* **1993**, *43*, 2412–2414. [\[CrossRef\]](#)
33. Mahoney, F.I.; Barthel, D.W. Functional Evaluation: The barthel index. *Md. State Med. J.* **1965**, *14*, 61–65.
34. Yesavage, J.A. The use of self-rating depression scales in the elderly. In *Handbook for Clinical Memory Assessment of Older Adults*; Poon, L.W., Ed.; American Psychological Association: Washington, DC, USA, 1986; Volume 419, pp. 213–217.
35. EuroQol Group. EuroQol—A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* **1990**, *16*, 199–208. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

36. Broadhead, W.E.; Gehlbach, S.H.; de Gruy, F.V.; Kaplan, B.H. The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire. Measurement of social support in family medicine patients. *Med. Care* **1988**, *26*, 709–723. [\[CrossRef\]](#)
37. Adams, M.L.; Grandpre, J.; Katz, D.L.; Shenson, D. Cognitive Impairment and Cardiovascular Disease: A Comparison of Risk Factors, Disability, Quality of Life, and Access to Health Care. *Public Health Rep.* **2020**, *135*, 132–140. [\[CrossRef\]](#)
38. Beerli, M.S.; Ravona-Springer, R.; Silverman, J.M.; Haroutunian, V. The Effects of Cardiovascular Risk Factors on Cognitive Compromise. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2022. Available online: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2009.11.2/msbeerli> (accessed on 1 January 2023).
39. Bae, S.; Shimada, H.; Lee, S.; Makizako, H.; Lee, S.; Harada, K.; Doi, T.; Tsutsumimoto, K.; Hotta, R.; Nakakubo, S.; et al. The Relationships Between Components of Metabolic Syndrome and Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Cross-Sectional Study of Japanese Older Adults. *J. Alzheimer's Dis.* **2017**, *60*, 913–921. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Makino, K.; Lee, S.; Bae, S.; Chiba, I.; Harada, K.; Katayama, O.; Shinkai, Y.; Shimada, H. Absolute Cardiovascular Disease Risk Is Associated with the Incidence of Non-amnesic Cognitive Impairment in Japanese Older Adults. *Front. Aging Neurosci.* **2021**, *13*, 685683. [\[CrossRef\]](#)
41. Aljondi, R.; Szoek, C.; Steward, C.; Gorelik, A.; Desmond, P. The effect of midlife cardiovascular risk factors on white matter hyperintensity volume and cognition two decades later in normal ageing women. *Brain Imaging Behav.* **2020**, *14*, 51–61. [\[CrossRef\]](#)
42. Kaffashian, S.; Dugravot, A.; Elbaz, A.; Shipley, M.J.; Sabia, S.; Kivimäki, M.; Singh-Manoux, A. Predicting cognitive decline: A dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology* **2013**, *80*, 1300–1306. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Song, R.; Xu, H.; Dintica, C.S.; Pan, K.-Y.; Qi, X.; Buchman, A.S.; Bennett, D.A.; Xu, W. Associations Between Cardiovascular Risk, Structural Brain Changes, and Cognitive Decline. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *75*, 2525–2534. [\[CrossRef\]](#)
44. Gao, Y.; Xiao, Y.; Miao, R.; Zhao, J.; Zhang, W.; Huang, G.; Ma, F. The characteristic of cognitive function in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2015**, *109*, 299–305. [\[CrossRef\]](#)
45. Li, W.; Sun, L.; Li, G.; Xiao, S. Prevalence, Influence Factors and Cognitive Characteristics of Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Aging Neurosci.* **2019**, *11*, 180. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Anderson, R.J.; Freedland, K.E.; Clouse, R.E.; Lustman, P.J. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* **2001**, *24*, 1069–1078. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Munshi, M.; Grande, L.; Hayes, M.; Ayres, D.; Suh, E.; Capelson, R.; Lin, S.; Milberg, W.; Weinger, K. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* **2006**, *29*, 1794–1799. [\[CrossRef\]](#)
48. Messier, C.; Gagnon, M. Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: The interplay of risk factors *Diabetologia* **2009**, *52*, 2471–2474.
49. Caregiver Statistics: Demographics. Family Caregiver Alliance. Available online: <https://www.caregiver.org/resource/caregiver-statistics-demographics/> (accessed on 17 February 2016).
50. Castellano-Tejedor, C. Non-Pharmacological Interventions for the Management of Chronic Health Conditions and Non-Communicable Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8536. [\[CrossRef\]](#)
51. Abgrall-Barbry, G.; Consoli, S.M. Psychological approaches in hypertension management. *Presse Med.* **2006**, *35 Pt 2*, 1088–1094. [\[CrossRef\]](#)
52. Fiqri, A.M.; Sjtatar, E.L.; Irwan, A.M. Cognitive Behavioral Therapy for self-care behaviors with type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr.* **2022**, *16*, 102538. [\[CrossRef\]](#)
53. Vázquez-de Sebastián, J.; Ciudin, A.; Castellano-Tejedor, C. Analysis of Effectiveness and Psychological Techniques Implemented in mHealth Solutions for Middle-Aged and Elderly Adults with Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Literature. *J. Clin. Med. Res.* **2021**, *10*, 2701. [\[CrossRef\]](#)
54. O'Neil, A.; Jacka, F.N.; Quirk, S.E.; Cocker, F.; Taylor, C.B.; Oldenburg, B.; Berk, M. A shared framework for the common mental disorders and Non-Communicable Disease: Key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* **2015**, *15*, 15. [\[CrossRef\]](#)
55. Marchini, F.; Caputo, A.; Balonan, J.T.; Fedele, F.; Langher, V.; Napoli, A. Emotional Dynamics of Persons with Type 2 Diabetes and Their Potential Role in Treatment Adherence: Insights from a Clinical Psychodynamic Perspective. *Psychol. Hub.* **2020**, *37*, 23–30. [\[CrossRef\]](#)
56. Stein, D.J.; Benjet, C.; Gureje, O.; Lund, C.; Scott, K.M.; Poznyak, V.; van Ommeren, M. Integrating mental health with other non-communicable diseases. *BMJ* **2019**, *364*, l295. [\[CrossRef\]](#)
57. Ebly, E.M.; Hogan, D.B.; Parhad, I.M. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch. Neurol.* **1995**, *52*, 612–619. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Anexo 2.

Documento de aprobación del Comité de Ética de Investigación
Clínica del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Sra. Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

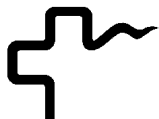
Que el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 341 el pasado 01/06/2018 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)44/2018, con fecha 01/02/2018, titulado "*La Diabetis com accelerador de deteriorament cognitiu i malaltia d'Alzheimer: abordatge integral i adherència al tractament: Projecte DIALCAT.*" que tiene como investigador principal al Dr. Marco Inzitari.

Versión de documentos:

- Memoria Versió 3.0 Maig 2018
- Annex 1 - Full informatiu al pacient PT1 3.0 Mayo 2018 Versió 3.0 Mayo 2018
- Annex 2 - Model de Formulari de Consentiment Informat PT1 Versió 3.0 Mayo 2018
- Annex 3 - Full informatiu al pacient PT4 Versió 3.0 Mayo 2018
- Annex 4 - Model de Formulari de Consentiment Informat PT4 Versió 3.0 Mayo 2018

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

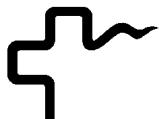


NOTA: Un dictamen emitido como solicitud de aclaraciones , del que no se reciba ninguna comunicación escrita por parte del promotor/investigador principal en un término de 6 meses en la Secretaria del CEIm, será considerado definitivamente como denegado

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Gálvez Hernando, Gloria María. Diplomada Enfermería, Unidad de Atención al Paciente
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Martínez Muñoz, Montserrat. Diplomada Enfermería
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico

En dicha reunión del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.



En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 1 de junio de 2018

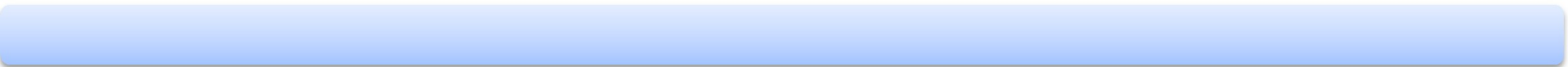
**MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu
<https://www.aoc.cat/CATCert/Regulacio>,
sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Fecha: 2018.06.06 12:48:52 +02'00'

Sra. Mireia Navarro
Secretaria del CEIm

Anexo 3.

Hoja de información y Consentimiento informado
DIALCAT (PT1)



Full d'Informació al participant

Centro de investigación: [enter text]

Dirección: [enter text]

Nombre del coordinador de la investigación: [enter text]

Teléfono: [enter text]

Email: [enter text]

Título del estudio: *“La Diabetes como acelerador de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer: abordaje integral y adherencia al tratamiento. Paquete de Trabajo 1: Identificación de los factores de riesgo clínicos”*

Estimado/a,

A continuación le presentamos la información relativa al estudio **DIALCAT PT1** titulado ***“La Diabetes como acelerador de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer: abordaje integral y adherencia al tratamiento. Paquete de Trabajo 1: Identificación de los factores de riesgo clínicos”***, para el cual le agradecemos su participación voluntaria.

Este estudio tendrá una duración de 18 meses, y estará dirigido por un equipo de investigación de [introducir texto] que le proporcionará todas las explicaciones necesarias sobre el estudio.

Resumen del estudio:

En este momento hay datos epidemiológicos robustos de que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen entre 2-3 veces más prevalencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer (EA) que la población no diabética equiparada por edad. Esto conlleva un grave problema socio-sanitario. Este colectivo genera al sistema sanitario un gasto de aproximadamente 5.500 millones de euros en España.

Para afrontar este problema hay una aproximación multidisciplinar que supondrá una mejora coste-eficiencia y coste-beneficio. En este sentido el proyecto DIALCAT plantea un abordaje integral que involucra a todos los actores relacionados (clínicos, cuidadores, pacientes y farmacéuticos) y tiene como objetivo final retrasar al máximo la aparición de la EA con el retorno social y económico que ello conlleva por sistema sanitario.

Para tener probabilidades de éxito hay que identificar los pacientes diabéticos en la fase incipiente del DCL, ya que si los diagnosticamos cuando ya han desarrollado la EA será demasiado tarde para hacer ningún tipo de actuación terapéutica eficiente. En este sentido el presente estudio tiene como objetivo identificar los factores de riesgo asociados a los pacientes diabéticos con deterioro cognitivo, para poder plantear a posteriori estrategias encaminadas a minimizar sus efectos. En este sentido el presente estudio tiene como objetivo identificar los factores de riesgo asociados a los pacientes diabéticos con deterioro cognitivo o EA, para poder plantear a posteriori estrategias encaminadas a minimizar sus efectos. Así mismo, para los pacientes con DCL o EA y sin DM2, el presente estudio permitirá plantear a posteriori estrategias encaminadas a un mejor autocuidado y hábitos de vida más saludables. Identificar, caracterizar y ponderar los factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo y vinculados a la presencia de DM2, ayudará a entender la asociación entre la

neurodegeneración y las consecuencias de la patología diabética, ayudando a los afectados de DM2 a reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad que afecte a su cognición.

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación conducido por [enter text - insert name, position and School/Institute][enter if appropriate - under the Supervision of [Insert name, position, research center/Institute].

Su participación es voluntaria y tendrá la posibilidad de revocar su consentimiento, en cualquier momento, y sin necesidad de tener que dar explicaciones.

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requiere (p.ej., edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente o carácter científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

¿Cómo se está financiando el estudio?

El estudio está siendo financiado por el programa de Comunidades en Salud desarrollado por RIS3CAT - Generalitat de Catalunya, del Programa FEDER de la Unión Europea.

¿Qué beneficios recibirá al participar?

Su participación no representará ningún costo para usted. El beneficio inmediato de su participación en el estudio es la contribución al conocimiento y desarrollo científico de la identificación de los factores de riesgo asociados a las demencias tipo Alzheimer.

¿El estudio representa alguna molestia o peligro para mí?

No hay ningún riesgo ni molestia asociado al estudio DIALCAT PT1.

¿Puedo retirarme del estudio?

La participación es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el estudio siempre que quiera sin necesidad de proporcionar ninguna explicación. Esto no afectará en su relación con el equipo médico.

¿Puedo extender mi participación en el estudio?

Sí, puede informar a otras personas sobre el estudio, proporcionando además información sobre el equipo médico para poder tener la mayor participación posible.

¿Qué pasa si necesito más información?

Por favor, póngase en contacto con [introducir texto Insertar nombres, cargos y números de teléfono - no utilice números de teléfono privados.]

¿Qué pasa si tengo una queja?

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética [introducir texto]. El número de autorización es [ingrese el número de aprobación una vez que el proyecto ha sido aprobado]

Si tienes alguna queja o duda sobre la conducta ética de esta investigación, puede comunicarse con [introducir texto] mediante el teléfono [introducir texto] o correo electrónico [introducir texto]. Todos los temas serán tratados de forma confidencial.

Si después de un período de reflexión acepta participar en este estudio, debe completar y firmar el "Formulario de consentimiento informado" para la participación. Se le proporciona una copia del documento completo. Os recordamos que la participación es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el estudio siempre que quiera sin tener que proporcionar ninguna explicación.

Gracias por su colaboración,

Recibirá más información sobre el estudio por parte del equipo de investigación.

Annex 2 - Model de Formulari de Consentiment Informat

Participant de l'estudio DIALCAT PT1

Formulario de Consentimiento informado

Participante del estudio

Estudio "DIALCAT PT1"

"La Diabetes como acelerador de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer: abordaje integral y adherencia al tratamiento. Paquete de Trabajo 1: Identificación de los factores de riesgo clínicos"

- **Promotor de la investigación:** Mind the Byte
- **Centro de Investigación:** Fundació Universitària del
- **Centro Clínico Investigador:** XXX
- **Investigador Principal:** XXX

El abajo firmante _____
(Nombre completo), siendo una persona he leído y entendido el documento informativo sobre el estudio titulado "DIALCAT PT1" que se me ha facilitado.

También he tenido la oportunidad de formular las preguntas que me han parecido útiles para la comprensión de la información del estudio recibiendo respuestas claras y precisas por el Investigador/Doctor _____

quien también me ha explicado la naturaleza, objetivos los beneficios esperados, la duración del estudio y su seguimiento, riesgos potenciales y las limitaciones relacionadas con mi participación en esta investigación.

Tengo absolutamente claro que yo soy libre de aceptar o rechazar mi participación en esta investigación.

Sé que se reserva la posibilidad de que, por decisión propia unilateral, interrumpa mi participación en esta investigación, en cualquier momento, sin tener que justificar mi decisión ni dar ningún tipo de explicación. Naturalmente, esto no pone en peligro la calidad de los servicios futuros a mi disposición ni supondrá ninguna repercusión en mis cuidados médicos.

He recibido la garantía de que se van a tomar las mejores decisiones necesarias en relación con el estado de mi salud en todo momento, de acuerdo con el estado actual de los conocimientos médicos.

Mi consentimiento no libera al investigador y el patrocinador de la investigación de sus responsabilidades con respecto a mi persona conservando todos mis derechos personales amparados por la ley.

He leído y me han informado que este proyecto de investigación ha recibido la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica XXX <fecha de la aceptación> y de la Agencia de XXX en XXX (XXX). Por otro lado: el responsable local de la investigación XXX, dirección, ha contratado un seguro de responsabilidad por daños a la empresa XXX (número de contrato) que se encuentra a mi disposición en el departamento/área XXX del centro XXX.

He manifestado mi acuerdo que mi historial médico pueda ser consultado por el personal vinculado a la investigación bajo el estricto al secreto profesional. Estoy de acuerdo en que las personas que trabajan en esta investigación o que tienen el mandato del promotor y, posiblemente, un

representante de las autoridades sanitarias, tengan acceso a mi información en la más estricta confidencialidad. Estoy de acuerdo en que los datos registrados durante esta investigación puedan ser procesados para su análisis bajo la responsabilidad del promotor. He tenido constancia que, de conformidad con la legislación relativa a los datos, archivos y libertades del X de XXX de XXXX, tengo el derecho a acceder y corregir cualquier información referente a mi persona. También tengo el derecho de tomar oposición a la transmisión y difusión de datos amparado por el secreto profesional. Tales derechos los he comprometido con el mi médico responsable en el contexto de esta investigación y que conoce perfectamente mi identidad.

Los resultados generales de la investigación se me comunicarán directamente, si los solicito, de conformidad con la Ley de X de XXX de XXXX, sobre los derechos de los pacientes y la calidad del sistema de salud.

Yo puedo en cualquier momento solicitar información complementaria sobre el proyecto de investigación al Investigador/Doctor _____
(nº de teléfono: _____), quien me propuso personalmente para participar en esta investigación.

Después de haber dispuesto de tiempo suficiente para reflexionar antes de tomar mi decisión, acepto libre y voluntariamente estar involucrado en la investigación DIALCAT PT1.

En XXX, a XX de XXX del XXX Nombre de la persona participante en la investigación: Firma:	En XXX, a XX de XXX del XXX Nombre de la persona responsable de la investigación: Firma:
--	---

Representant legal del participant de l'estudi DIALCAT PT1

Formulario de Consentimiento informado

Participante del estudio

Estudio "DIALCAT PT1"

"La Diabetes como acelerador de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer: abordaje integral y adherencia al tratamiento. Paquete de Trabajo 1: Identificación de los factores de riesgo clínicos"

- **Promotor de la investigación:** Mind the Byte
- **Centro de Investigación:** XXX
- **Centro Clínico Investigador:** XXX
- **Investigador Principal:** XXX

El abajo firmante _____

(Nombre completo), en calidad de representante legal de la persona _____

_____ (Nombre completo) he leído y entendido el prospecto informativo sobre el estudio titulado "DIALCAT PT1" que se me ha facilitado.

También he tenido la oportunidad de formular las preguntas que me han parecido útiles para la comprensión del estudio y he recibido respuestas claras y precisas por el Investigador/Doctor

_____ quien también me ha explicado la naturaleza, objetivos, los beneficios esperados, la duración del estudio y su seguimiento, los riesgos potenciales y las limitaciones relacionadas con la participación en esta investigación en referencia a la persona que represento.

Tengo absolutamente claro que yo soy libre de aceptar o rechazar en nombre de la persona que represento su participación.

Sé que se reserva la posibilidad de que, por decisión propia, la persona que represento interrumpa la participación en esta investigación, en cualquier momento sin tener que justificar mi decisión. Naturalmente, esto no pondrá en peligro la calidad de los servicios futuros a disposición de la persona que represento.

He recibido la garantía de que se van a tomar las mejores decisiones necesarias en cualquier momento en beneficio la salud de la persona quien represento, de acuerdo con el estado actual de los conocimientos médicos.

Mi consentimiento no libera al investigador y al patrocinador de la investigación de sus responsabilidades con respecto a la persona que represento para que sean conservados todos sus derechos amparados por la ley.

He leído y comprobado que esta investigación ha recibido la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica XXX <fecha de la aceptación> y la entidad/agencia XXX en XXX (XXX). El responsable local de la investigación XXX, dirección, ha contratado un seguro de responsabilidad por daños a la empresa XXX (número de contrato) que tengo la posibilidad de consultar en el área/departamento del Centro de Investigación XXX.

Estoy de acuerdo en que el historial médico de la persona que represento sea consultado por el personal vinculado a la investigación bajo el estricto al secreto profesional. Estoy de acuerdo en que las personas que trabajan en esta investigación o quien tenga el mandato del promotor, y,

posiblemente, un representante de las autoridades sanitarias, tengan acceso a la información en la más estricta confidencialidad. Estoy de acuerdo en que los datos registrados durante esta investigación puedan ser procesados para su análisis bajo la responsabilidad del promotor. He observado que, de conformidad con la legislación relativa a los datos, archivos y libertades del XX de XX de XXXX, tengo el derecho a acceder y corregir la información personal de la persona que represento que vea conveniente. También tengo el derecho a tomar oposición a la transmisión y difusión de datos amparado por el secreto profesional. Tales derechos los he adquirido con el médico adscrito a la persona a quien represento en el contexto de esta investigación y que conoce mi identidad y la de la persona que represento.

Los resultados generales de la investigación se me comunicarán directamente, si los solicito, de conformidad con la Ley de XX de XXX de XXXX, sobre derechos de los pacientes y la calidad del sistema de salud.

Yo puedo en cualquier momento solicitar información complementaria sobre el proyecto de investigación al profesor / Doctor _____
(nº de teléfono: _____), quien propuso a la persona que represento para participar en esta investigación.

Después de haber dispuesto de tiempo suficiente para reflexionar antes de tomar mi decisión, acepto libre y voluntariamente que la persona que represento esté involucrado en la investigación DIALCAT PT1.

En XXX, a XX de XXX del XXX Nombre de la persona participante en la investigación: Firma:	En XXX, a XX de XXX del XXX Nombre de la persona responsable de la investigación: Firma:
En XXX, a XX de XXX del XXX Nombre del tutor legal de la persona participante en la investigación: Firma:	