

Artículo original

Asociación entre índice tobillo-brazo y rendimiento cognitivo en participantes del estudio PREDIMED-Plus: estudio transversal



Meritxell López^{a,◇}, Angel Ríos^{a,◇}, Dora Romaguera^{b,c,*}, Miguel Ángel Martínez-González^{c,d,e}, Fernando Fernández-Aranda^{c,f}, Jordi Salas-Salvadó^{c,g,h}, Dolores Corella^{c,i}, Montserrat Fitó^{c,j}, Jesús Vioque^{k,l}, Ángel M. Alonso-Gómez^{c,m}, Edelys Crespo-Olivaⁿ, J. Alfredo Martínez^{c,o}, Luís Serra-Majem^{c,p}, Ramón Estruch^{c,q}, Francisco J. Tinahones^{c,r}, José Lapetra^{c,s}, Xavier Pintó^{c,t}, Josep A. Tur^{c,u}, Antonio García-Ríos^{c,v}, Aurora Bueno-Cavanillas^{k,w}, José J. Gaforio^{j,x}, Pilar Matía-Martín^y, Lidia Daimiel^z, Rubén Sánchez-Rodríguez^{aa}, Josep Vidal^{ab,ac}, Enrique Sanz-Martínez^{ad}, Emilio Ros^{ae}, Estefanía Toledo^{c,d}, Laura Barrubés^{c,g}, Rocío Barragán^{c,h}, Rafael de la Torre^{c,i}, Miquel Fiol^{b,c}, Sandra González-Palacios^{j,k}, Carolina Sorto-Sánchez^{c,l}, María Victoria Martín-Ruiz^{ae}, María Ángeles Zulet^{c,o}, Fátima Díaz-Collado^{c,p}, Rosa Casas^{c,q}, José Carlos Fernández-García^{c,r}, José Manuel Santos-Lozano^{c,s}, Nuria Mallorqui-Bagué^{c,f}, Emma Argelich^{c,u,af}, Óscar Lecea^{d,ag}, Indira Paz-Graniel^{c,g,h}, José V. Sorlí^{c,i}, Aida Cuenca^j, Susana Munuera^{ah}, María Vicenta Hernández-Marsán^{ai}, Jessica Vaquero-Luna^c, Miguel Ruiz-Canela^{c,d}, Lucía Camacho-Barcia^{c,g,h}, Susana Jiménez-Murcia^{c,f}, Olga Castañer^{c,j} y Aina M. Yáñez^{aj}

^a Plataforma de Ensayos Clínicos, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^b Grupo de Investigación en Epidemiología Nutricional y Fisiopatología Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, España

^e Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

^f Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Barcelona, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Unitat de Nutrició Humana, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili, Hospital Universitari San Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

^h Institut d'Investigació Pere Virgili (IISPV), Reus, Tarragona, España

ⁱ Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Valencia, Valencia, España

^j Unitat de Risc Cardiovascular i Nutrició, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

^k Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^l Departamento Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Miguel Hernández, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (ISABIAL-FISABIO), Alicante, España

^m Departamento de Cardiología, Organización Sanitaria Integrada (OSI) ARABA, Hospital Universitario de Araba, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

ⁿ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^o Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Centro de Investigación en Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^p Grupo de Investigación en Nutrición, Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^q Departamento de Medicina Interna, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^r Departamento de Endocrinología, Hospital Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

^s Unidad de Investigación, Departamento de Medicina Familiar, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, España

^t Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^u Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo, Universidad de las Islas Baleares e Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^v Departamento de Medicina Interna, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^w Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

^x Departamento de Ciencias de la Salud, Centro de Estudios Avanzados en Olivar y Aceites de Oliva, Universidad de Jaén, Jaén, España

^y Departamento de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^z Grupo de Genómica y Epigenómica Nutricional, IMDEA Alimentación, Campus de Excelencia Internacional Universidad Autónoma de Madrid + CSIC, Madrid, España

^{aa} Centro de Salud Siero-Sariego, Pola de Siero, Asturias, España

^{ab} Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^{ac} Departamento de Endocrinología y Nutrición, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^{ad} Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

^{ae} Unidad de Gestión Clínica de Arroyo de la Miel, Distrito de Atención Primaria Costa del Sol, Servicio Andaluz de Salud, Benalmádena, Málaga, España

^{af} Departamento de Pediatría, Hospital de Manacor, IBSalut, Manacor, Illes Balears, España

^{ag} Servicio Navarro de Salud, Pamplona, Navarra, España

^{ah} Centro de Salud Son Pisà, Atención Primaria de Mallorca, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^{ai} Centro Salud Cabo Huertas, Alicante, España

^{aj} Departamento de Enfermería y Fisioterapia, Universitat Illes Balears, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Illes Balears, España

* Autor para correspondencia: Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, Ctra. de Valldemossa 79, Módulo I, Planta -1, 07120 Palma de Mallorca, Illes Balears, España.

Correo electrónico: mariaadoracion.romaguera@ssib.es (D. Romaguera).

◇ Han contribuido por igual.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.06.031>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2019

Aceptado el 24 de junio de 2020

On-line el 03 September 2020

Palabras clave:

Enfermedad arterial periférica

Deterioro cognitivo

Índice tobillo-brazo

Estudio transversal

Síndrome metabólico

RESUMEN

Introducción y objetivos: El índice tobillo-brazo (ITB) es un indicador de enfermedad arterial periférica (EAP). El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la EAP medida con el ITB y el rendimiento cognitivo de individuos con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico.

Métodos: Estudio transversal realizado con los datos basales del estudio PREDIMED-Plus, en el que se incluyó a un total de 4.898 participantes (tras excluir a aquellos sin medición de ITB) de entre 55 y 75 años, con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico. En la visita basal se midió el ITB según un protocolo estandarizado, así como otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial, entre otros). Para la evaluación del rendimiento cognitivo, se aplicaron diferentes pruebas validadas en población española (Mini-mental Test, test de fluencia verbal semántica y fonológica, test de valoración de memoria de trabajo, test del trazo y test del reloj). Para evaluar la asociación entre el ITB y el rendimiento cognitivo, se utilizaron modelos lineales generalizados.

Resultados: El 3,4% de los participantes tenían EAP, definida por un ITB $\leq 0,9$, y un 3,3%, calcificación arterial definida por un ITB $\geq 1,4$. La EAP se asoció con la edad, la presión arterial sistólica y los indicadores de obesidad, mientras que la calcificación arterial se asoció también con obesidad y diabetes. Entre el rendimiento cognitivo y el ITB o la EAP, no se observaron asociaciones significativas.

Conclusiones: En nuestra muestra la EAP aumenta con la edad, la presión arterial y los indicadores de obesidad. No se observa una asociación significativa entre el ITB, la EAP y el rendimiento cognitivo.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association between ankle-brachial index and cognitive function in participants in the PREDIMED-Plus study: cross-sectional assessment

ABSTRACT

Introduction and objectives: The ankle-brachial index (ABI) is an indicator of peripheral artery disease (PAD). The aim of this study was to assess the association between PAD, measured with the ABI, and cognitive function in persons with overweight or obesity and metabolic syndrome.

Methods: Cross-sectional study conducted with baseline data from the PREDIMED-Plus study, which included 4898 participants (after exclusion of those without ABI measurements) aged between 55 and 75 years, and with overweight or obesity and metabolic syndrome. At the baseline assessment, we measured the ABI with a standardized protocol and assessed the presence of other cardiovascular risk factors (eg, diabetes, dyslipidemia, hypertension). Cognitive function was evaluated using several tests validated for the Spanish population (mini-mental state examination [MMSE], phonological and semantic verbal fluency test, WAIS-III working memory index [WMI], parts A and B of the trail making test (TMT), and clock drawing test). Generalized linear models were used to assess the association between the ABI and cognitive function.

Results: Among the participants, 3.4% had PAD defined as ABI ≤ 0.9 , and 3.3% had arterial calcification defined as ABI ≥ 1.4 . PAD was associated with age, systolic blood pressure and obesity indicators, while arterial calcification was also associated with obesity and diabetes. No significant associations were observed between cognitive function and ABI or PAD.

Conclusions: In our sample, the presence of PAD increased with age, blood pressure, and obesity. No significant association was observed between ABI, PAD, or cognitive function.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Peripheral artery disease

Cognitive function

Ankle-Brachial Index

Cross-sectional study

Metabolic syndrome

Abreviaturas

EAP: enfermedad arterial periférica

ITB: índice tobillo-brazo

PAS: presión arterial sistólica

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud señala a las enfermedades no transmisibles y los trastornos mentales como una de las mayores amenazas para la salud y el desarrollo en todo el mundo¹.

El deterioro cognitivo es un problema de salud pública con un enorme impacto social, tanto por el sufrimiento del paciente como por los costes financieros². En España, la prevalencia del deterioro cognitivo leve está entre el 5,2 y el 16,3%, y aumenta al 22% de los

varones y el 30% de las mujeres por encima de los 85 años³. En sus estadios iniciales afecta aproximadamente al 10-20% de la población de edad ≥ 65 años⁴. Se caracteriza por ser un proceso lento, con una subclínica evidente durante décadas que progresa hacia la pérdida de la independencia y la muerte en sus estadios finales⁵. Por lo tanto, el mayor desafío es identificar a las personas en riesgo de deterioro cognitivo que podrían beneficiarse de medidas preventivas y terapéuticas en una etapa temprana. Existe evidencia contrastada de la asociación entre enfermedad cerebrovascular y deterioro cognitivo⁶. Los factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión, la dislipemia y la diabetes mellitus se asocian tanto con el deterioro cognitivo como con las enfermedades ateroscleróticas⁷⁻⁹. Sin embargo, la relación entre la aterosclerosis y el deterioro cognitivo está menos estudiada y no se ha observado de forma indiscutible en todos los estudios^{6,10,11}.

El índice tobillo-brazo (ITB), definido como la relación entre la presión arterial sistólica (PAS) en el tobillo y la arteria braquial, es un predictor de riesgo cardiovascular⁷. Se propuso originalmente

para el diagnóstico no invasivo de la enfermedad arterial periférica (EAP), y posteriormente se ha demostrado que es un indicador alternativo práctico, de bajo coste, factible y aceptable para el paciente, de aterosclerosis sistémica¹².

Un ITB bajo ($\leq 0,9$), indicador de EAP, es un predictor de eventos vasculares¹³. Dada la asociación entre eventos vasculares y deterioro cognitivo, muchos estudios observacionales¹⁴, aunque no todos^{15,16}, han asociado un valor de ITB bajo con un deterioro cognitivo progresivo^{17,18}.

Por consiguiente, una evaluación temprana de las funciones cognitivas de los pacientes con un ITB bajo podría ser útil para proporcionar información sobre la susceptibilidad del sujeto a los trastornos cognitivos y prevenir futuros problemas de salud que puedan afectar a su calidad de vida.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación transversal entre el ITB y la EAP, definida como ITB $\leq 0,9$, y el rendimiento cognitivo en adultos mayores con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico en la población del estudio PREDIMED-Plus.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un análisis transversal en el momento basal de los participantes del estudio PREDIMED-Plus que contaban con medición del ITB. El estudio PREDIMED-Plus es un ensayo clínico aleatorizado de prevención cardiovascular⁹, con grupos paralelos, multicéntrico y de 6 años de duración. Se aleatorizó a los participantes en proporción 1:1 a un grupo de intervención multifactorial para perder peso, basada en una dieta mediterránea hipocalórica (adaptada a las necesidades de cada participante), el fomento de la actividad física y el apoyo conductual, o a un grupo de control al que se animaba a adherirse a una dieta mediterránea sin restricción energética junto con asistencia sanitaria convencional.

El ensayo se registró en 2014 en el *International Standard Randomized Controlled Trial Registry* (ISRCTN89898870). El comité de ética de todas las instituciones participantes aprobó el protocolo del estudio, que sigue las regulaciones de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado. El presente estudio observacional de corte transversal se centra en datos basales y no hace uso de la aleatorización.

Participantes y selección

Los participantes elegibles eran varones de 55 a 75 años y mujeres de 60 a 75 años, sin antecedente de enfermedad cardiovascular, con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal, 27-40), que cumplieran al menos 3 criterios de síndrome metabólico según la definición estándar¹⁹. Entre octubre de 2013 y diciembre de 2016, se incluyó a 6.874 participantes en 23 centros españoles. Para el presente estudio, se eliminó a los participantes sin medición basal del ITB, en su mayoría pertenecientes a centros que no realizaron la determinación del ITB ($n = 1.871$) y se eliminó a aquellos con datos faltantes en su nivel de escolarización ($n = 105$). Con la muestra final ($n = 4.898$), se dispone de una potencia estadística superior al 80% para detectar posibles diferencias significativas, de un 10% o superior, en el rendimiento en pruebas cognitivas. Para el presente análisis se utilizó la base de datos del estudio PREDIMED-Plus al 10 de agosto de 2017.

Índice tobillo-brazo

La evaluación de EAP se realizó mediante la prueba del ITB. Se ha definido EAP en función del resultado del ITB ($< 0,9$). Personal de

enfermería entrenado realizó las mediciones. Para la medición, los individuos estuvieron en reposo ≥ 5 min en un ambiente tranquilo y en decúbito supino con un ángulo de 45° . Se tomaron las medidas de PAS en la arteria braquial de ambos brazos y de las arterias pedia y tibial posterior de ambos tobillos con un manguito con esfigmomanómetro y mediante un Doppler vascular a 8 MHz (TRISMED modelo DP6000). Para la obtención del ITB se calculó el cociente entre el valor más alto de la PAS resultante de cada uno de los tobillos (numerador) y el valor más alto de PAS de los brazos (denominador). Se consideró el valor final de ITB al valor más bajo de los 2 lados y como indicador de EAP un valor $< 0,9$ y de calcificación arterial por arteria no compresible, uno $> 1,4$ ⁷. Unos valores entre 0,9 y 1,2 se consideran normales y entre 1,2 y 1,4, normales con riesgo de posible calcificación arterial²⁰.

Pruebas cognitivas

Para la evaluación del rendimiento cognitivo se utilizaron pruebas de evaluación neuropsicológica que son útiles para la detección precoz del deterioro cognitivo o el seguimiento evolutivo de la demencia²¹:

- El *Mini-mental test* evalúa el estado de condición mental, además de ser un cribado de demencia o de su seguimiento evolutivo²². La gama de puntuaciones del test es de 0 a 30 puntos. Un resultado < 24 es un indicador de deterioro cognitivo y se ha asociado con diagnóstico de demencia en un 79% de los casos²³. La especificidad del test oscila entre el 80 y el 100%⁶.
- El test de fluencia verbal semántica y fonológica evalúa la flexibilidad mental y la velocidad de procesamiento y de lenguaje. Consiste en emitir en 1 min la mayor cantidad de palabras de determinada categoría semántica o que se inicien con una letra específica²¹. La fluencia verbal semántica se midió mediante «animales en 1 min» y la fluencia verbal fonológica mediante «palabras en 1 min que empiecen por la letra P»²⁴. Puntuación de 0 a 40²⁵.
- El test de valoración de memoria de trabajo verbal y visual de series inversas de dígitos de la batería WAIS-III evalúa habilidades cognitivas²⁶, como la atención y la resistencia a la distracción, la memoria auditiva inmediata y la memoria de trabajo²⁷. El test consiste en repetir series de números expresados verbalmente en el mismo orden que se presentan (dígitos directos) y en orden inverso (dígitos inversos).
- El test del trazo es un indicador de capacidad de barrido visual, velocidad grafomotora y función ejecutiva, y permite valorar si hay disfunción cerebral²⁸. El test consta de 2 partes (A y B). La parte A consiste en unir con líneas 25 números ubicados dentro de unos círculos distribuidos al azar en una hoja. En la parte B se unen 12 números (del 1 al 12) y 12 letras (de la A a la I) dentro de círculos en orden alternativo. El resultado es el tiempo que se tarda en realizar cada parte, con un máximo de 300 s.
- El test del reloj evalúa la función cognitiva y es indicador de demencia, especialmente de enfermedad de Alzheimer²⁹. El test consiste en escribir y situar las horas en un círculo que simula un reloj (números del 1 al 12) y seguidamente dibujar las agujas del reloj de manera que marquen una hora concreta.

Covariables

Se utilizó un cuestionario general para obtener información sobre variables sociodemográficas como el consumo de tabaco, la existencia de enfermedades clínicas como la diabetes mellitus, el uso de medicación y los antecedentes familiares de enfermedad. Personal entrenado (enfermeras y dietistas-nutricionistas) midió

las variables antropométricas según el protocolo del estudio PREDIMED-Plus. El peso y la talla se determinaron con balanzas de calibración electrónica muy precisas y con un estadiómetro montado en la pared respectivamente. El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de la estatura en metros. El perímetro abdominal se determinó a medio camino entre la última costilla y la cresta iliaca utilizando una cinta métrica de antropometría. Todas las variables antropométricas se determinaron por duplicado.

La presión arterial se determinó por triplicado mediante un oscilómetro semiautomático validado (monitor constantes GE V100), con 5 min de descanso después de cada medición y el participante sentado. Se consideró hipertenso al participante si el promedio de las 3 mediciones de la PAS era > 135 mmHg o la presión arterial diastólica era > 85 mmHg o el participante tomaba fármacos antihipertensivos.

Se recogieron muestras de sangre tras un ayuno mínimo de 8 h y se realizaron análisis bioquímicos en laboratorios locales sobre la concentración plasmática de glucosa en ayunas, el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la concentración de triglicéridos, utilizando métodos estándares. Se consideró diabético al participante por el diagnóstico positivo de diabetes mellitus mediante un método estándar o si el participante notificaba que tomaba medicación a causa de altas concentraciones plasmáticas de glucosa.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas, como frecuencias absolutas

y porcentajes. El análisis de las diferencias entre grupos para los parámetros cuantitativos se hizo mediante la prueba de la t de Student y ANOVA. Para evaluar las diferencias entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de la χ^2 . Se utilizó el modelo lineal general para evaluar la asociación entre rendimiento cognitivo valorado mediante las puntuaciones obtenidas en los diferentes tests y el ITB categorizado en 4 categorías ($\leq 0,9$; $> 0,9$ - $< 1,2$ —categoría de referencia—, $\geq 1,2$ - $< 1,4$ y $\geq 1,4$), así como el ITB como variable continua, ajustado por variables sociodemográficas (edad, sexo, años de educación) en un primer modelo y añadiendo los principales factores de riesgo cardiovascular (presencia de diabetes, circunferencia de la cintura, PAS) en un segundo modelo. El modelo lineal general permite el cálculo del tamaño del efecto (η^2) que representa una estimación del porcentaje de la varianza explicado por las variables incluidas en el modelo. Los análisis se repitieron usando 2 categorías de ITB ($\leq 0,9$ y $> 0,9$ - $< 1,4$, la categoría de referencia) y excluyendo a aquellos con valores de ITB altos ($\geq 1,4$). Se realizaron análisis de sensibilidad estratificando los modelos por sexo y grupo de edad (< 70 o ≥ 70 años).

Se consideró que había diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS v23.

RESULTADOS

Un total de 166 individuos, de los 4.898 incluidos en el estudio, presentaron valores de ITB $\leq 0,9$, indicador de EAP, mientras que 1.266 presentaron ITB $\geq 1,2$, indicados del riesgo de calcificación, de los que 159 tenían un ITB $\geq 1,4$, indicador de calcificación arterial.

La **tabla 1** muestra las características basales de los participantes en función de diferentes categorías del ITB. Aquellos con

Tabla 1
Características basales de los participantes del estudio PREDIMED-Plus, según categorías del índice tobillo-brazo

Características (n = 4.898)	Categorías ITB				p*
	Bajo, ITB $\leq 0,9$ (n = 166)	Normal, ITB $> 0,9$ - $< 1,2$ (n = 3.466)	Normal-alto, ITB $\geq 1,2$ - $< 1,4$ (n = 1.107)	Elevado, ITB $\geq 1,4$ (n = 159)	
Edad (años)	65,3 \pm 4,8	65,0 \pm 5,0	64,6 \pm 5,0	64,5 \pm 5,0	0,046
Sexo (mujeres)	87 (52,4)	1.774 (51,2)	433 (39,1)	54 (34,2)	0,001
Educación (años)	11,2 \pm 5,3	11,4 \pm 5,4	11,6 \pm 5,6	11,0 \pm 5,6	0,350
Tabaquismo (n = 4.878)					0,135
Fumador	29 (17,6)	455 (13,2)	142 (12,9)	18 (11,5)	
Exfumador	71 (43,2)	1.462 (42,3)	513 (46,5)	69 (43,9)	
No fumador	65 (39,4)	1.536 (44,5)	448 (40,6)	70 (44,6)	
Presión arterial sistólica (mmHg)	143,1 \pm 19,8	137,7 \pm 17,1	136,2 \pm 17,0	137,4 \pm 17,3	0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,5 \pm 10,7	80,5 \pm 9,9	80,1 \pm 10,3	81,2 \pm 10,7	0,564
Hipertensión arterial	149 (89,8)	3.180 (91,7)	1.000 (90,8)	143 (89,9)	0,385
Glucosa basal (mg/dl)	114,7 \pm 37,6	112,3 \pm 29,2	112,6 \pm 28,0	116,5 \pm 29,3	0,170
HbA _{1c} (%)	6,1 \pm 1,0	6,1 \pm 0,9	6,1 \pm 0,9	6,1 \pm 0,8	0,587
Diabetes mellitus	39 (23,5)	832 (24,0)	285 (25,7)	50 (31,4)	0,135
cHDL (mg/dl)	45,8 \pm 11,9	47,5 \pm 11,7	46,9 \pm 11,4	47,3 \pm 11,0	0,130
Triglicéridos (mg/dl)	157,6 \pm 84,9	151,4 \pm 79,1	153,7 \pm 81,2	147,9 \pm 66,0	0,697
Índice de masa corporal	33,3 \pm 3,5	32,5 \pm 3,4	32,6 \pm 3,5	33,1 \pm 3,6	0,001
Circunferencia de la cintura (cm)	108,9 \pm 9,6	107,5 \pm 9,6	108,5 \pm 9,8	109,6 \pm 9,5	0,001
Mini-mental Test (n = 4.558)	28,23 \pm 1,97	28,18 \pm 1,98	28,30 \pm 1,82	28,19 \pm 2,00	0,405
Fluencia verbal fonética (n = 4.854)	12,3 \pm 5,1	12,1 \pm 4,5	12,1 \pm 4,5	12,9 \pm 4,9	0,208
Fluencia verbal semántica (n = 4.854)	16,6 \pm 4,8	16,1 \pm 4,9	16,0 \pm 4,7	16,5 \pm 5,3	0,449
Memoria de trabajo (n = 3.351)	13,8 \pm 4,0	13,6 \pm 4,1	14,0 \pm 4,1	13,4 \pm 4,2	0,075
Test del trazo (n = 4.683)	182,3 \pm 84,0	187,5 \pm 97,2	177,8 \pm 90,2	177,8 \pm 95,6	0,025
Test del reloj (n = 4.554)	5,8 \pm 1,3	6,0 \pm 1,3	5,9 \pm 1,2	5,8 \pm 1,5	0,714

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HbA_{1c}: glucohemoglobina; ITB: índice tobillo-brazo.

Los valores expresan medias \pm desviación estándar o n (%).

* Valor de p obtenido a partir de ANOVA (para variables cuantitativas) o prueba de la χ^2 (para variables cualitativas).

Tabla 2
Asociación entre categorías de índice tobillo-brazo y habilidades cognitivas medidas con pruebas neuropsicológicas

ITB	Mini-mental Test			Fluencia verbal fonética			Fluencia verbal semántica			Memoria de trabajo			Test del trazo			Test del reloj		
	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p
ITB \leq 0,9	0,009	< 0,001	0,951	0,257	< 0,001	0,437	0,621	0,001	0,083	0,280	< 0,001	0,412	-7,012	< 0,001	0,300	-0,092	< 0,001	0,351
ITB > 0,9- < 1,2	0 (ref.)		0 (ref.)	0 (ref.)		0 (ref.)	0 (ref.)		0 (ref.)			0 (ref.)			0 (ref.)			
ITB \geq 1,2- < 1,4	0,057	< 0,001	0,384	-0,165	< 0,001	0,251	-0,339	0,001	0,030	0,216	0,001	0,158	-2,662	< 0,001	0,364	-0,008	< 0,001	0,853
ITB \geq 1,4	0,017	< 0,001	0,913	0,800	0,001	0,018	0,267	< 0,001	0,466	-0,280	< 0,001	0,416	-4,684	< 0,001	0,494	-0,069	< 0,001	0,495

ITB: índice tobillo-brazo; ref.: categoría de referencia.
 Modelo lineal general ajustado por edad, sexo y años de educación.
 β representa el cambio en cada prueba neuropsicológica en las diferentes categorías de ITB, tomando como referencia la categoría de ITB normal. η_p^2 representa el tamaño del efecto.

valores de ITB \leq 0,9 se caracterizaban por una media de edad superior, un mayor porcentaje de mujeres, unas cifras de PAS superiores y un mayor índice de masa corporal. El porcentaje de diabéticos fue significativamente mayor entre aquellos con valores de ITB \geq 1,4. En general, no se observaron diferencias significativas entre grupos en los valores de la prueba de rendimiento cognitivo, a excepción del test del trazo, con valores más altos entre los individuos con un ITB normal.

La **tabla 2** muestra la asociación entre las categorías de ITB y los resultados de las pruebas de evaluación neuropsicológica, tomando la categoría de ITB normal ($> 0,9- < 1,2$) como categoría de referencia. En los modelos ajustados por edad, sexo y nivel educativo, no se observan diferencias significativas entre los valores de las pruebas neuropsicológicas de los individuos con ITB \leq 0,9, indicador de EAP. Se observan algunas diferencias significativas entre los individuos con valores de ITB normales (entre 1,2 y 1,4) con riesgo de calcificación arterial (fluencia verbal semántica, $\beta = 0,339$; $p = 0,030$), y en aquellos con valores de ITB elevados ($\geq 1,4$, indicadores de calcificación arterial) (fluencia verbal fonética, $\beta = 0,800$; $p = 0,018$), en comparación con aquellos con valores de ITB normales ($> 0,9- < 1,2$). Al repetir los modelos utilizando solo 2 categorías de ITB (ITB \leq 0,9, indicador de EAP, e ITB normal $> 0,9- < 1,4$ como categoría de referencia) y tras excluir a los individuos con ITB elevado ($\geq 1,4$), se observó que los sujetos con un ITB indicador de EAP no presentaban diferencias significativas en las pruebas de rendimiento cognitivo respecto a los individuos con ITB normal (**tabla 1 del material adicional**). Los modelos con las variables ITB en continuo mostraron resultados no significativos (datos no mostrados).

La **tabla 3** muestra los resultados tras ajustar los diferentes modelos por otros factores de riesgo cardiovascular, como la PAS, la circunferencia de la cintura o la prevalencia de diabetes. Los resultados son similares, con asociaciones significativas observadas en las categorías de ITB $\geq 1,2- < 1,4$ y $\geq 1,4$. Al considerar las categorías de ITB normal e ITB normal-alto combinadas como categoría de referencia y excluir a los individuos con ITB alto, se observa que no hay diferencias significativas en los resultados de las pruebas neuropsicológicas de los individuos con ITB bajo (**tabla 2 del material adicional**).

Al estratificar por sexo y edad (≥ 70 o < 70 años), los resultados observados se mantienen y la asociación entre la EAP y el rendimiento cognitivo es nula en todos los subgrupos (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

Según los resultados de nuestro estudio, de diseño transversal, llevado a cabo en una gran muestra de adultos mayores con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico participantes en el ensayo PREDIMED-Plus, no se observa una asociación significativa entre bajos valores de ITB, indicadores de EAP, y los resultados de los tests de evaluación neuropsicológica. Se observan algunas asociaciones estadísticamente significativas en los individuos con valores de ITB elevados (que indican calcificación arterial), aunque no se observa ninguna tendencia clínicamente relevante, por lo que podría tratarse de resultados debidos al azar.

La posible asociación entre el ITB como indicador de EAP y la función cognitiva es todavía un tema de debate y los resultados que muestra la literatura científica al respecto son contradictorios. Varios estudios han constatado una asociación entre un ITB bajo y el rendimiento cognitivo. En el estudio de Espeland et al.¹², realizado en una población de entre 70 y 89 años con movilidad física afectada, se observó una asociación significativa entre un ITB bajo y el rendimiento cognitivo en la visita basal, valorado con una exhaustiva batería de pruebas, además de predecir deterioro

Tabla 3
Asociación entre categorías de índice tobillo-brazo, factores de riesgo cardiovascular y habilidades cognitivas medidas con pruebas neuropsicológicas

	Mini-mental Test			Fluencia verbal fonética			Fluencia verbal semántica			Memoria de trabajo			Test del trazo			Test del reloj			
	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p	
ITB																			
ITB ≤ 0.9	0,013	<0,001	0,929	0,293	<0,001	0,380	0,645	0,001	0,075	0,333	<0,001	0,336	-0,741	<0,001	0,280	-0,093	<0,001	0,344	
ITB $>0.9 < 1.2$	0 (ref.)			0 (ref.)			0 (ref.)			0 (ref.)		0 (ref.)	0 (ref.)		0 (ref.)	0 (ref.)			
ITB $\geq 1.2 < 1.4$	0,061	<0,001	0,352	-0,191	<0,001	0,201	-0,385	0,001	0,017	0,191	<0,001	0,232	-3,311	<0,001	0,277	-0,006	<0,001	0,888	
ITB ≥ 1.4	0,032	<0,001	0,833	0,899	0,001	0,013	0,438	<0,001	0,261	-0,090	<0,001	0,810	-6,507	<0,001	0,373	-0,069	<0,001	0,498	
PAS (mmHg)	-0,001	<0,001	0,532	-0,003	<0,001	0,424	-0,003	<0,001	0,399	-0,001	<0,001	0,749	-0,098	<0,001	0,184	-0,001	<0,001	0,617	
Cintura (cm)	-0,003	<0,001	0,274	-0,005	<0,001	0,0494	0,008	<0,001	0,307	-0,011	0,001	0,124	0,442	<0,002	0,001	0,001	<0,001	0,473	
Diabetes (st)	-0,255	0,004	<0,001	-0,620	0,004	<0,001	-0,631	0,004	<0,001	-0,060	<0,001	0,371	13,246	0,005	<0,001	-0,057	<0,001	0,174	

ITB: índice tobillo-brazo; PAS: presión arterial sistólica; ref.: categoría de referencia.
Modelo lineal general ajustado por edad, sexo y años de educación. β representa el cambio en cada prueba neuropsicológica en las diferentes categorías de ITB, tomando la categoría de ITB normal como referencia, así como el cambio en cada uno de los tests asociados a aumentos de 1 mmHg en la PAS, aumentos de 1 cm en la circunferencia de la cintura y en diabéticos comparado con no diabéticos. η_p^2 representa el tamaño del efecto.

cognitivo leve a los 2 años de seguimiento. Sin embargo, no se observó una asociación entre los cambios en los valores de ITB durante el seguimiento y los resultados de la evaluación cognitiva, probablemente porque se necesite un mayor tiempo de seguimiento para observar cambios cognitivos. Se publicaron resultados parecidos a los del estudio de Johnson et al.¹⁶, en el que los valores basales de ITB se asociaron con los resultados de función cognitiva (valorado de modo similar que en el presente estudio), pero no con los cambios de ITB con la pérdida o la mejora de la función cognitiva a los 5 y los 12 años de seguimiento. En este caso, el tiempo de seguimiento fue largo, pero el tamaño muestral fue menor (n = 717). En el estudio de Laukka et al.³⁰, realizado en 918 sujetos divididos en 2 poblaciones (medias de edad, 73 y 87 años), se mostró una asociación significativa entre valores altos de ITB y una mejor evaluación cognitiva, pero no se mostró relación entre cifras indicadoras de EAP y mala función cognitiva. En el estudio de Wang et al.⁶ también se observó relación entre valores bajos de ITB y deterioro cognitivo, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Esta asociación se observó más pronunciada en los pacientes no hipertensos y en los diabéticos.

Tal y como se ha hipotetizado en revisiones previas³¹, es posible que la rigidez arterial sea un predictor del deterioro cognitivo, pero todavía no está resuelto si la asociación es causal o simplemente se explique por el posible efecto confusor de diversos factores como la edad, la hipertensión arterial o la diabetes, que se asocian tanto con la rigidez arterial como con el deterioro cognitivo. En nuestro estudio, la asociación después de ajustar por estos factores es nula. La prevalencia de diabetes fue el factor que más se asoció con las diversas pruebas de deterioro cognitivo, como ya se había comunicado en estudios previos llevados a cabo en esta cohorte³².

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, este análisis se limita a datos transversales. Aunque en este caso y según nuestros resultados no hay asociación entre la EAP y la función cognitiva, si realmente se hubieran producido, deberían observarse también en el análisis transversal. Sin embargo, es posible que la EAP preceda al deterioro cognitivo, sobre todo teniendo en cuenta que la población de este estudio no es de edad muy avanzada. En este caso, si la asociación existiera, podría observarse en estudios de corte longitudinal con población más envejecida. Los estudios de diseño transversal también están limitados por posibles sesgos de causalidad inversa, ya que no permite elucidar que la causa (en este caso la EAP) preceda al efecto (rendimiento cognitivo). En segundo lugar, todos nuestros pacientes presentaban síndrome metabólico, muchos de ellos con hipertensión, por lo cual es posible que no se pudiese observar asociaciones entre la EAP y el deterioro cognitivo porque nuestros pacientes no fueran lo bastante heterogéneos en relación con alguna de las variables implicadas. Las características de nuestra muestra (población adulta con síndrome metabólico) hacen que los resultados no sean extrapolables a la población general. Además, el hecho de incluir a individuos con sobrepeso u obesidad podría limitar la utilidad del ITB como indicador de EAP, aunque los estudios previos no muestran limitaciones a la hora de calcular el ITB en pacientes con sobrepeso y obesidad^{33,34}. En todo caso, con nuestro gran tamaño muestral se debería haber podido observar cierto grado de asociación. Finalmente, las mediciones del ITB no son medidas objetivas de la EAP, por lo que no puede descartarse algún tipo de sesgo, aunque se tomaron según un protocolo estandarizado y se entrenó al personal implicado. Del mismo modo, no se pudo comprobar si los individuos con valores de ITB > 1.4 tenían calcificación arterial, ya que no se realizó ninguna prueba de imagen, a pesar de que las guías indican dicha asociación. Como fortalezas habría que indicar el gran tamaño muestral, la homogeneidad de la muestra de participantes reclutados, con características de edad y riesgo cardiovascular

similares, el protocolo estandarizado para la medición de las variables del estudio y el ajuste de los análisis estadísticos por posibles variables confusoras, así como los análisis de sensibilidad realizados.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio transversal en una gran muestra de participantes con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico no muestran asociación entre el ITB y el rendimiento cognitivo. Sin embargo, esta falta de asociación podría deberse a que la EAP aparece antes que el deterioro cognitivo y, por lo tanto, no sea apreciable en esta población de edad no muy avanzada. Si así fuera, podría aprovecharse este margen de tiempo para la prevención del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad vascular periférica. Por ello, y dadas las limitaciones de los estudios de diseño transversal, es imperativo llevar a cabo estudios longitudinales para confirmar o rechazar estos resultados.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Un valor bajo del índice tobillo-brazo, indicador de enfermedad arterial periférica, es un predictor de eventos vasculares. Además, algunos estudios observacionales asocian un valor bajo del índice tobillo-brazo con un deterioro cognitivo progresivo. Una evaluación temprana de las funciones cognitivas de los pacientes con un índice tobillo-brazo bajo podría ser útil para proporcionar información sobre la susceptibilidad del sujeto a los trastornos cognitivos y prevenir futuros problemas de salud que puedan afectar a su calidad de vida.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este estudio se evaluó la asociación transversal entre el índice tobillo-brazo y la enfermedad arterial periférica y el rendimiento cognitivo en adultos mayores con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico de la población del estudio PREDIMED-Plus. El ITB bajo, indicador de enfermedad arterial periférica, se asoció con la edad, las presión arterial sistólica e indicadores de obesidad, pero no se asoció con las diferentes pruebas de rendimiento cognitivo tras ajustar por factores de confusión. Son necesarios estudios longitudinales para confirmar estos resultados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los participantes por su colaboración entusiasta y al personal e investigadores de PREDIMED-Plus, así como a todos los centros de atención primaria afiliados, por su excelente trabajo.

FINANCIACIÓN

El ensayo PREDIMED-Plus fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III, ISCIII a través del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), que está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (cuatro proyectos coordinados del FIS dirigidos por

J. Salas-Salvadó y J. Vidal, incluidos los siguientes proyectos: PI13/00673, PI13/00492, PI13/00272, PI13/01123, PI13/00462, PI13/00233, PI13/02184, PI13/00728, PI13/01090, PI13/01056, PI14/01722, PI14/00636, PI14/00618, PI14/00696, PI14/01206, PI14/01919, PI14/00853, PI14/01374, PI16/00473, PI16/00662, PI16/01873, PI16/01094, PI16/00501, PI16/00533, PI16/00381, PI16/00366, PI16/01522, PI16/01120, PI17/00764, PI17/01183, PI17/00855, PI17/01347, PI17/00525, PI17/01827, PI17/00532, PI17/00215, PI17/01441, PI17/00508, PI17/01732, PI17/00926); el proyecto de Acción Especial titulado: Implementación y evaluación de una intervención intensiva sobre la actividad física Cohorte PREDIMED-Plus, concedido a J. Salas-Salvadó; la beca del *European Research Council* (Advanced Research Grant 2013-2018; 340918) concedida a M.Á. Martínez-González; la beca de Recercaixa concedida a J. Salas-Salvadó (2013ACUP00194); becas de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0458/2013; PS0358/2016; PI0137/2018); la beca PROMETEO/2017/017 de la Generalitat Valenciana; beca de apoyo al grupo de investigación no. 35/2011 (Gobierno de las Islas Baleares y fondos FEDER) a J.A. Tur; el contrato JR17/00022 a O. Castañer del ISCIII; beca otorgada por Ministerio de Educación, Cultura y Deportes de España (FPU 17/01925) a I. Paz-Graniel; financiación ICREA del programa ICREA Academia a J. Salas-Salvadó; el Proyecto H2020 (Eat2benice) concedido a F. Fernández-Aranda y J. Salas-Salvadó; CIBERobn (Centros de Investigación Biomedica en Red: Obesidad y Nutrición), CIBEResp (Centros de Investigación Biomedica en Red: Epidemiología y Salud Pública) y CIBERdem (Centros de Investigación Biomedica en Red: Diabetes y Enfermedades).

Ninguna de las fuentes de financiación participó en el diseño, la recopilación, el análisis o la interpretación de los datos y la redacción del manuscrito o en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

E. Ros informa de subvenciones, honorarios personales, apoyo no financiero y otros de la Comisión Walnut de California, durante la realización del estudio; subvenciones, honorarios personales, apoyo no financiero y otros de Alexion Pharmaceuticals; subsidios, honorarios personales y otros de Sanofi Aventis; honorarios personales, apoyo no financiero y otros de Grupo Ferrer Internacional; honorarios personales, apoyo no financiero y otros de Danone, personal honorarios y apoyo no financiero de Merck Sharp & Dohme Corp; honorarios personales y otros de Amarin Corporation fuera del trabajo presentado. R. Estruch informa sobre honorarios personales y apoyo no financiero de la Fundación de Investigación sobre Vino y Nutrición (FIVIN); apoyo no financiero de la Fundación Beer and Health y la Fundación Europea para la Investigación del Alcohol (ERAB); honorarios personales de Cerveceros de España; honorarios personales de Sanofi Aventis; subvenciones de Novartis España fuera del trabajo presentado. J. Salas-Salvadó reporta ser miembro y recibir subvenciones de *International Nut and Dried Fruit Council*; declara ser miembro del comité ejecutivo de *Danone Institute Spain*; declara recibir honorarios personales de Danone, Font Vella y Lanjarón, Nuts for Life y Eroski. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.06.031>

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. *Es hora de actuar: informe de la Comisión independiente de alto nivel de la OMS sobre enfermedades no transmisibles*. 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272712/9789243514161-spa.pdf?ua=1>. Consultado 13 May 2020
- Bos D, Vernooij MW, de Bruijn RFAG, et al. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2015;11:639–647.
- Bermejo Pareja F, Benito León J, Vega QAV, et al. La cohorte de ancianos NEDICES Metodología y principales hallazgos neurológicos. *Rev Neurol*. 2008;46:416–423.
- Petersen RC. Clinical practice Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011;364:2227–2234.
- Perna L, Wahl HW, Mons U, Saum KU, Holleczek B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44:445–451.
- Wang A, Jiang R, Su Z, et al. A low ankle-brachial index is associated with cognitive impairment: The APAC study. *Atherosclerosis*. 2016;255:90–95.
- Aboyans A, del G, de TV, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. Guía ESC. 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:111e1–e69.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45Suppl:S5–S67.
- Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. Cohort profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol*. 2019;48:387–388.
- Johnson W, Price JF, Rafnsson SB, Deary IJ, Fowkes FGR. Ankle-brachial index predicts level of, but not change in, cognitive function: the Edinburgh Artery Study at the 15-year follow-up. *Vasc Med*. 2010;15:91–97.
- Rossetti HC, Weiner M, Hynan LS, Cullum CM, Khera A, Lacritz LH. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function. *Atherosclerosis*. 2015;241:36–41.
- Espeland MA, Newman AB, Sink K, et al. Associations between ankle-brachial index and cognitive function: results from the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:682–689.
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890–2909.
- Van Oijen M, De Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol*. 2007;61:403–410.
- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Circulation*. 1993;88:837–845.
- Johnson W, Price JF, Rafnsson SB, Deary IJ, Fowkes FG. Ankle-brachial index predicts level of, but not change in, cognitive function: The Edinburgh Artery Study at the 15-year follow-up. *Vasc Med*. 2010;15:91–97.
- Li X, Lyu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2017;380:1–10.
- Price JF, McDowell S, Whiteman MC, Deary IJ, Stewart MC, Fowkes FG. Ankle brachial index as a predictor of cognitive impairment in the general population: ten-year follow-up of the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:763–769.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. 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. *Circulation*. 2009;120:1640–1645.
- Lahoz C, Mostaza JM. Ankle-brachial index: a useful tool for stratifying cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:647–649.
- Delgado C, Salinas P. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2009;20:244–251.
- Folstein MF, Folstein SEMP. Mini-mental state. A grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–198.
- Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*. 2009;43:411–431.
- Van Der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles J. Normative data for the Animal Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:80–89.
- Horcajuelo C, Criado-Álvarez JJ, Correa S, Romo C, Horcajuelo C, Correa S. Análisis de tareas de fluidez verbal semántica en personas diagnosticadas de la enfermedad de Alzheimer y adultos sanos. *Rev Invest Logopedia*. 2018. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3508/350833943002.pdf>. Consultado 13 May 2020
- Funes CM, Hernández Rodríguez J, Lopez SR. Norm comparisons of the Spanish-language and English-language WAIS-III: Implications for clinical assessment and test adaptation. *Psychol Assess*. 2016;28:1709–1715.
- Wechsler D. Test de inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV). *Buenos Aires: Paidós*; 2013;1–21.
- Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The Trail Making Test. *Assessment*. 2017;24:183–196.
- Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Sistemas de pontuação do teste do desenho do relógio: Uma revisão histórica. *Dement e Neuropsychol*. 2017;11:6–14.
- Laukka EJ, Starr JM, Deary IJ. Lower Ankle-Brachial index is related to worse cognitive performance in old age. *Neuropsychology*. 2014;28:281–289.
- Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem*. 2018;144:527–548.
- Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, Toledo E, 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.
- Zhang Y, Chen J, Zhang K, et al. Inflammation and oxidative stress are associated with the prevalence of high ankle-brachial index in metabolic syndrome patients without chronic renal failure. *Int J Med Sci*. 2013;10:183–190.
- Tapp RJ, Balkau B, Shaw JE, Valensi P, Cailleau M, Eschwege E. Association of glucose metabolism, smoking and cardiovascular risk factors with incident peripheral arterial disease: The DESIR study. *Atherosclerosis*. 2007;190:84–89.