

This document is the Accepted Version of a Published Work that appeared in final form in *Revista Española de Cardiología*, *September 2020*.

Online version: <https://www.revespcardiol.org/es-asociacion-entre-indice-tobillo-brazo-rendimiento-articulo-S0300893220303717>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.031>

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

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

Meritxell López^{a,0}, Angel Ríos^{a,0}, Dora Romaguera^{b,c,*}, Miguel Ángel Martínez-González^{cc,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,ñ}, Luís
Serra-Majem^{c,o}, Ramón Estruch^{c,p}, Francisco J Tinahones^{c,q}, José Lapetra^{c,r}, Xavier Pintó^{c,s}, Josep
A. Tur^{c,t}, Antonio García Ríos^{c,u}, Aurora Bueno-Cavanillas^{9,v}, José J. Gaforio^{j,w}, Pilar Matía-
Martín^x, Lidia Daimiel^y, Rubén Sánchez Rodríguez^z, Josep Vidal^{ab,ac}, Enrique Sanz-Martínez^{ad},
Emilio Ros^{c,ae}, Estefanía Toledo^{c,d}, Laura Barrubés^{c,g}, Rocío Barragán^{c,h}, Rafa de la Torre^{c,i},
Miquel Fiol^{b,c}, Sandra González Palacios^{i,k}, Carolina Sorto Sánchez^{c,l}, María Victoria Martín
Ruiz^{af}, María Ángeles Zulet^{c,n}, Fátima Díaz-Collado^{c,o}, Rosa Casas^{c,p}, José Carlos Fernández-
García^{c,q}, José Manuel Santos-Lozano^{c,r}, Nuria Mallorqui-Bagué^{c,f}, Emma Argelich^{ct, ag}, Óscar
Lecea^{d,ah}, Indira Paz-Graniel^{c,g}, José V Sorlí^{c,h}, Aida Cuencaⁱ, Susana Munuera^{ai}, María Vicenta
Hernándis-Marsán^{aj}, Jessica Vaquero Luna^{c,l}, Miguel Ruiz-Canela^{c,d}, Lucía Camacho-Barcia^{c,g},
Susana Jiménez-Murcia^{c,f}, Olga Castañer^{c,i} y Aina M Yáñez³⁵

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

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

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

^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, Spain

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

^f University Hospital of Bellvitge-IDIBELL and Department of Clinical sciences, University of Barcelona, Spain

^g [Universitat Rovira i Virgili, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Unitat de Nutrició Humana. Hospital Universitari San Joan de Reus, Reus, Spain.](#)

^h [Institut d'Investigació Pere Virgili \(IISPV\). Reus, Spain.](#)

ⁱ Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

^j Unit of Cardiovascular Risk and Nutrition, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain

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

^l Miguel Hernandez University, ISABIAL-FISABIO, Alicante, Spain

^m Department of Cardiology, Organización Sanitaria Integrada (OSI) ARABA, University Hospital Araba, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Spain

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

^ñ Department of Nutrition, Food Sciences, and Physiology, Center for Nutrition Research, University of Navarra, Pamplona, Spain

^o Nutrition Research Group, Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^p Department of Internal Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^q Virgen de la Victoria Hospital, Department of Endocrinology, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), University of Málaga, Málaga, Spain

^r Department of Family Medicine, Research Unit, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, Spain

^s Lipids and Vascular Risk Unit, Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona Spain

^t Research Group on Community Nutrition & Oxidative Stress, University of Balearic Islands & Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Spain

^{20 u} Department of Internal Medicine, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Cordoba, Spain

^{21 v} Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain

^{22 w} Departamento de Ciencias de la Salud, Centro de Estudios Avanzados en Olivar y Aceites de Oliva, Universidad de Jaén, Jaén, Spain

^{23 x} Department of Endocrinology and Nutrition, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

^{24 y} Nutritional Genomics and Epigenomics Group, IMDEA Food, CEI UAM + CSIC, Madrid, Spain

^{25 z} CS Siero-Sariego. Asturias

^{26 ab} CIBER Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

^{27 ac} Department of Endocrinology, Institut d' Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^{28 ad} Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigaciones Biomédicas IISFJD, University Autònoma, Madrid, Spain

^{29 ae} Lipid Clinic, Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

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

^{ag} Hospital de Manacor, IBSalut, Manacor, Spain

^{ah} Servicio Navarro de Salud, Pamplona, Spain

^{ai} Centro de Salud Son Pisà, Atención Primaria de Mallorca, Palma de Mallorca, Spain

^{aj} Centro Salud Cabo Huertas, Alicante, Spain

^{ak} Departamento de Enfermería y Fisioterapia, Universitat Illes Balears e Instituto de
Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Spain.

[◇] Han contribuido de forma igualitaria

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

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

RESUMEN

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

Métodos: Estudio transversal realizado con los datos basales del estudio PREDIMED-Plus en el que se incluyeron a un total de 4.898 participantes (tras excluir 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 de acuerdo a un protocolo estandarizado, así como otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial entre otros). Para la evaluación del rendimiento cognitivo se administraron diferentes pruebas validadas en población española (test mini-mental, 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: Un 3,4% de los participantes presentaron EAP, definida por $ITB \leq 0,9$ y un 3,3 % calcificación arterial definida por $ITB \geq 1,4$. La EAP se asoció a la edad, presión arterial sistólica e indicadores de obesidad, mientras que la calcificación arterial se asoció también a obesidad y a la presencia de 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, con la presión arterial e indicadores de obesidad. No observamos una asociación significativa entre el ITB, la EAP y el rendimiento cognitivo.

Palabras clave: Enfermedad arterial periférica. Deterioro cognitivo. Índice tobillo-brazo. Estudio transversal. Síndrome metabólico.

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 ABI, and cognitive function in subjects with overweight or obesity and metabolic syndrome.

Methods: Cross-sectional study conducted with baseline data of the PREDIMED-Plus study, which included a total of 4898 participants (after excluding those without ABI measure) with age between 55 and 75 years old, with overweight or obesity and metabolic syndrome. In the baseline assessment, ABI was measured according to a standardized protocol, as well as other cardiovascular risk factors (diabetes, dyslipidemia, hypertension, etc.). Cognitive function was evaluated using different tests validated for the Spanish population (mini mental state examination (MMSE), phonological and semantic verbal fluency test, WAIS-III working memory index (WMI), trail making test (TMT) Parts A& B and clock drawing test)). Generalized linear models were used to assess the association between ABI and cognitive function.

Results: 3.4% of participants showed PAD defined as $ABI \leq 0.9$, and 3.3 % showed arterial calcification defined as $ABI \geq 1.4$. PAD was associated with age, systolic blood pressure and obesity indicators, while arterial calcification was also associated to obesity and diabetes. No significant associations were observed between cognitive function and ABI or PAD.

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

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

Abbreviations

PAD: peripheral artery disease

ABI: ankle-brachial index

SBP: systolic blood pressure

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 en términos de sufrimiento del paciente como de costes financieros². En España, la prevalencia de deterioro cognitivo leve está entre el 5,2 y 16,3%, aumentando al 22% en hombres y 30% en mujeres por encima de los 85 años³. En sus estadios iniciales afecta aproximadamente al 10-20% de la población de ≥ 65 años⁴. Se caracteriza por ser un proceso lento, con una subclínica evidente durante décadas y que progresa hacia la pérdida de la independencia y la mortalidad 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, dislipidemia y diabetes, 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) del 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 costo, factible y aceptable para el paciente, de aterosclerosis sistémica¹².

Un ITB bajo ($\leq 0,9$), indicador de EAP, es un marcador predictor de eventos vasculares¹³. Dada la asociación entre eventos vasculares y deterioro cognitivo, muchos estudios

observacionales¹⁴, aunque no en 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 en pacientes con un ITB bajo, podría ser útil para proporcionar información sobre la susceptibilidad del sujeto a desarrollar 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 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 a nivel basal en 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 y multicéntrico de 6 años de duración. Los participantes fueron aleatorizados 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 kg/m²) que cumplieran con al menos 3 criterios de síndrome metabólico según la definición estándar¹⁹. Entre octubre de 2013 y diciembre de 2016, se incluyeron 6.874 participantes en 23 centros españoles. Para el presente estudio, se eliminaron aquellos participantes sin medición basal del ITB, en su mayoría pertenecientes a centros que no realizaron la determinación del ITB (n = 1.871) y se eliminaron 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 con fecha de 10 de agosto 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). Esta prueba fue realizada por personal de enfermería entrenado. Para la medición, los individuos estuvieron en reposo al menos durante 5 minutos en un ambiente tranquilo y en posición de decúbito supino con un ángulo de 45 grados. Se tomaron las medidas de PAS e la arteria braquial de ambos brazos y de las arterias pedia y tibial posterior de ambos tobillos con un manguito con esfigomanómetro y mediante un Doppler vascular a 8 MHz (TRISMED modelo DP6000). Para la obtención del ITB se calculó el cociente entre el valor más elevado de PAS resultante de cada uno de los tobillos (numerador) y el valor más elevado de PAS de los brazos (denominador). Se consideró el valor final de ITB al valor más bajo de los dos lados, siendo indicador de EAP un valor inferior a 0,9 y de calcificación arterial por arteria

no comprensible a un valor superior a 1,4⁷. Unos valores entre 0,9 y 1,2 son considerados normales y entre 1,2 y 1,4 normales de riesgo para posible calcificación arterial²⁰.

Pruebas cognitivas

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

El test de mini-mental evalúa el estado de condición mental, además de ser un cribado de demencia o seguimiento evolutivo de la misma²². El rango de puntuación del test es de 0 a 30 puntos. Un resultado < 24 es un indicador de deterioro cognitivo y se ha asociado a 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 la mayor cantidad de palabras en un minuto de una determinada categoría semántica o que se inicien con una determinada letra específica²¹. La fluencia verbal semántica se midió mediante «animales en 1 minuto» y la fluencia verbal fonológica mediante «palabras en 1 minuto que empiecen por la letra P»²⁴. La puntuación oscila entre 0 y 40 puntos²⁵.

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 que se presentan oralmente 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 existe disfunción cerebral²⁸. El test consta de 2 partes (parte A y parte B). La parte A consiste en unir con líneas 25 números ubicados dentro de 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 segundos.

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, tales 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 $>135\text{mmHg}$ o la presión arterial diastólica era $> 85\text{mmHg}$ o el participante tomaba fármacos antihipertensivos.

Se recogieron muestras de sangre tras un ayuno mínimo de 8 horas 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 de glucosa plasmática.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. El análisis de las diferencias entre grupos para los parámetros cuantitativos se hizo mediante test t de Student y ANOVA. Para evaluar las diferencias entre variables cualitativas se utilizó el test de la chi cuadrado. Se utilizó el modelo lineal general para evaluar la asociación entre rendimiento cognitivo valorado mediante las puntuaciones obtenidas en los diferentes test y el ITB categorizado en cuatro categorías ($\leq 0,9$; $> 0,9$ y $< 1,2$ – categoría de referencia; $\geq 1,2$ y $< 1,4$; $\geq 1,4$), 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 dos categorías de ITB ($\leq 0,9$; $> 0,9$ y $< 1,4$ – categoría de referencia), y excluyendo 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 existían diferencias estadísticamente significativas cuando el valor p valor fue menor de 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 individuos presentaron ITB \geq 1,2, riesgo de calcificación, de los cuales 159 presentaron 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 valores de ITB \leq 0,9 se caracterizaron por presentar una edad media superior, un mayor porcentaje de mujeres, unos mayores niveles de PAS y un mayor índice de masa corporal. El porcentaje de diabéticos fue significativamente mayor en aquellos con valores de ITB \geq 1,4. En general, no se observaron diferencias significativas en los valores de test de rendimiento cognitivo entre grupos, a excepción del test del trazo, con valores más altos en aquellos individuos con un ITB normal.

La tabla 2 muestra la asociación entre las categorías de ITB y los resultados de los test de evaluación neuropsicológica, tomando la categoría de ITB normal ($> 0,9$ y $< 1,2$) como categoría de referencia. En los modelos ajustados por edad, sexo y nivel educativo, no se observan diferencias significativas entre los valores de los test neuropsicológicos en aquellos individuos con ITB \leq 0,9, indicador de EAP. Se observan algunas diferencias significativas en aquellos individuos con valores de ITB normales (entre 1,2 y 1,4), con riesgo de calcificación arterial (fluencia verbal semántica, $\beta = 0,339$; valor $p = 0,030$) y en aquellos con valores de ITB elevados \geq 1,4 indicadores de calcificación arterial (fluencia verbal fonética, $\beta = 0,800$, valor $p = 0,018$), en comparación a aquellos con valores de ITB normales ($> 0,9$ - $< 1,2$). Al repetir los modelos utilizando sólo dos categorías de ITB (ITB \leq 0,9, indicador de EAP; e ITB normal $> 0,9$ - $< 1,4$, como categoría de referencia), y tras excluir aquellos individuos con ITB elevado ($\geq 1,4$) observamos que aquellos individuos con un ITB indicador de EAP no presentaban diferencias significativas en los test de rendimiento cognitivo, comparados con 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 tales 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 $\geq 1,2$ y $< 1,4$ y en la categoría de ITB $\geq 1,4$. Al considerar las categorías de ITB normal e ITB normal-alto combinadas como categoría de referencia, y excluir a los individuos con ITB alto, observamos que no hay diferencias significativas en los resultados de los test neuropsicológicos en aquellos 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 fue nula en todos los subgrupos (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

Según los resultados de nuestro estudio de diseño transversal, llevado a cabo en una muestra elevada de adultos mayores con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico, participantes en el ensayo PREDIMED-Plus, no se observa una asociación significativa entre unos niveles bajos de ITB, indicadores de EAP y los resultados de los test de evaluación neuropsicológica. Se observan algunas asociaciones estadísticamente significativas en aquellos individuos con valores elevados de ITB (indicativos de calcificación arterial), aunque no se observa ninguna tendencia clínicamente relevante, por tanto podrían 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 comprometida, se observó una asociación significativa entre un ITB bajo y el rendimiento cognitivo en la visita basal, valorado con una exhaustiva batería de test, además de predecir deterioro 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 al estudio de Johnson et al.¹⁶, en el que valores de ITB basales se asociaron con los resultados de función cognitiva (valorado de forma similar al presente estudio) pero no con los cambios de ITB con la pérdida o mejora de función cognitiva a los 5 y 12 años de seguimiento. En este caso, el tiempo de seguimiento fue largo, sin embargo el tamaño muestral fue menor (n=717). En el estudio de Laukka et al.³⁰ realizado en una población de 918 sujetos divididos en dos poblaciones (medias de edad de 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 valores indicadores de EAP y baja 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 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 tales 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 a los diversos test de deterioro cognitivo, tal y como se había reportado en estudios previos llevados a cabo en esta cohorte³².

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el presente análisis se limita a datos transversales. Aunque en este caso y según nuestros resultados no existe asociación entre EAP y la función cognitiva, si realmente se hubieran producido se deberían observar 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 ser observada 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 y por tanto es posible que no pudiésemos observar asociaciones entre EAP y el deterioro cognitivo porque nuestros pacientes no presentaran la suficiente heterogeneidad en relación a 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 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 elevado tamaño muestral deberíamos haber podido observar cierto grado de asociación. Finalmente, las medidas de ITB no son medidas objetivas de EAP por lo que no puede descartarse algún tipo de sesgo, aunque fueron tomadas según un protocolo estandarizado y se entrenó al personal implicado. Del mismo modo, no pudimos 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 sugieren dicha asociación. Como fortalezas habría que indicar el elevado tamaño muestral, la homogeneidad en la muestra de participantes reclutados, con características de edad y riesgo cardiovascular similares, el protocolo estandarizado para tomar las medidas de las variables del estudio y el ajuste de los análisis estadísticos por posibles variables confusoras, así como los análisis de sensibilidad realizados.

En resumen, los resultados de este estudio transversal llevado a cabo en una muestra elevada de participantes con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico, no mostraron asociación entre el ITB y el rendimiento cognitivo. Sin embargo, esta falta de asociación podría deberse a

que la EAP aparece antes en el tiempo que el deterioro cognitivo, y por 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 afectación 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.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los participantes por su entusiasta colaboración, 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 grant (Advanced Research Grant 2013-2018; 340918) concedida a M.Á. Martínez-Gonzalez; 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 a J. Salas-Salvadó; CIBERobn (Centros de Investigación Biomedica en Red: Obesidad y Nutrición), CIBEResp (Centros de Investigación Biomedica en Red: Epidemiología y Salud Publica) 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 en la redacción del manuscrito, ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Ros informa 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, subsidios, honorarios personales y otros de Sanofi Aventis, honorarios personales, apoyo no financiero y otros de Ferrer International, honorarios personales, apoyo no financiero y otros de Danone, personal honorarios y apoyo no financiero de Merck Sharp Dohme, honorarios personales y otros de Amarin, fuera del trabajo presentado;

El Dr. 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, fuera del trabajo presentado; J. Salas-Salvadó reporta ser miembro y recibir subvenciones de la

International Nut and Dried Fruit Council; declara ser miembro del comité ejecutivo de Danone Institute Spain; declara recibir honorarios personales de Danone, Font Vella Lanjaron, Nuts for Life, and Eroski.

El resto de autores no declara conflicto de interés.

PUNTOS CLAVE

¿Qué se sabe del tema?

Un índice tobillo-brazo bajo, indicador de enfermedad arterial periférica, es un marcador predictor de eventos vasculares. Además, algunos estudios observacionales asocian un valor de índice tobillo-brazo bajo con un deterioro cognitivo progresivo. Una evaluación temprana de las funciones cognitivas en pacientes con un índice tobillo-brazo bajo podría ser útil para proporcionar información sobre la susceptibilidad del sujeto a desarrollar 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 en la población del estudio PREDIMED-Plus. El ITB bajo, indicador de enfermedad arterial periférica se asoció a la edad, presión arterial sistólica e indicadores de obesidad, pero no se asoció con los diferentes test de rendimiento cognitivo tras ajustar por factores de confusión. Son necesarios estudios longitudinales para confirmar estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Es Hora de Actuar: Informe de la Comisión 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.

2. 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.
3. Bermejo Pareja F, Benito León J, Vega Q AV, et al. La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurológicos. *Rev Neurol*. 2008;46(07):416-423.
4. Petersen RC. Clinical Practice. Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*. 2011;364:2227-2234.
5. Perna L, Wahl HW, Mons U, Saum KU, Holleczeck B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44:445-451.
6. 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.
7. 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(2):111.e1-e69.
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
9. 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;48:387-388o.
10. 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.
11. Rossetti HC, Weiner M, Hynan LS, Cullum CM, Khera A, Lacritz LH. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function. *Atherosclerosis*. 2015;241:36-41.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Li X, Lyu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2017;380:1-10.
18. 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.
19. 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.
20. Lahoz C, Mostaza JM. Ankle-brachial index: a useful tool for stratifying cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:647-649.
21. Delgado C, Salinas P. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2009;20:244-251.

22. Folstein MF, Folstein SE MP. Mini-mental state. A grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-198.
23. 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.
24. 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.
25. 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. *Revista De Investigación En Logopedia.* 2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=350833943002> Consultado 13 May 2020.
26. 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.
27. Wechsler D. *Test de inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV)*. Buenos Aires: Paidós; 2013. p. 1-21.
28. 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.
29. 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.
30. Laukka EJ, Starr JM, Deary IJ. Lower Ankle-Brachial index is related to worse cognitive performance in old age. *Neuropsychology.* 2014;28:281-289.
31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. 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.

Tabla 1

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

	Categorías ITB				
Características (N = 4.898)	ITB bajo ITB ≤ 0,9 N = 166	ITB normal ITB > 0,9 y < 1,2 N = 3.466	ITB normal-alto ITB ≥ 1,2 y < 1,4 N = 1.107	ITB elevado ITB ≥ 1,4 N = 159	p*
<i>Edad (años)</i>	65,3 ± 4,8	65,0 ± 5,0	64,6 ± 5,0	64,5 ± 5,0	0,046
<i>Sexo (Mujeres)</i>	87 (52,4)	1.774 (51,2)	433 (39,1)	54 (34,2)	0,001
<i>Educación (años)</i>	11,2 ± 5,3	11,4 ± 5,4	11,6±5,6	11,0 ± 5,6	0,350
<i>Tabaquismo (N = 4.878)</i>					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)	
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	143,1 ± 19,8	137,7 ± 17,1	136,2 ± 17,0	137,4 ± 17,3	0,001

<i>Presión arterial diastólica (mmHg)</i>	80,5 ± 10,7	80,5 ± 9,9	80,1 ± 10,3	81,2 ± 10,7	0,564
<i>Hipertensión arterial</i>	149 (89,8)	3.180 (91,7)	1.000 (90,8)	143 (89,9)	0,385
<i>Glucosa basal (mg/dl)</i>	114,7 ± 37,6	112,3 ± 29,2	112,6 ± 28,0	116,5 ± 29,3	0,170
<i>HbA1c (%)</i>	6,1 ± 1,0	6,1 ± 0,9	6,1 ± 0,9	6,1 ± 0,8	0,587
<i>Diabetes</i>	39 (23,5)	832 (24,0)	285 (25,7)	50 (31,4)	0,135
<i>cHDL (mg/dl)</i>	45,8 ± 11,9	47,5 ± 11,7	46,9 ± 11,4	47,3 ± 11,0	0,130
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	157,6 ± 84,9	151,4 ± 79,1	153,7 ± 81,2	147,9 ± 66,0	0,697
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	33,3 ± 3,5	32,5 ± 3,4	32,6 ± 3,5	33,1 ± 3,6	0,001
<i>Circunferencia de la cintura (cm)</i>	108,9 ± 9,6	107,5 ± 9,6	108,5 ± 9,8	109,6 ± 9,5	0,001
<i>Test mini-mental (N = 4.558)</i>	28.23 ± 1.97	28.18 ± 1.98	28.30 ± 1.82	28.19 ± 2.00	0.405
<i>Fluencia verbal fonética (N = 4.854)</i>	12,3 ± 5,1	12,1 ± 4,5	12,1 ± 4,5	12,9 ± 4,9	0,208
<i>Fluencia verbal semántica (N = 4.854)</i>	16,6 ± 4,8	16,1 ± 4,9	16,0 ± 4,7	16,5 ± 5,3	0,449
<i>Memoria de trabajo (N = 3.351)</i>	13,8 ± 4,0	13,6 ± 4,1	14,0 ± 4,1	13,4 ± 4,2	0,075
<i>Test del trazo (N = 4.683)</i>	182,3 ± 84,0	187,5 ± 97,2	177,8 ± 90,2	177,8 ± 95,6	0,025
<i>Test del reloj (N = 4.554)</i>	5,8 ± 1,3	6,0 ± 1,3	5,9 ± 1,2	5,8 ± 1,5	0,714

CA: calcificación arterial, cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, EAP: enfermedad arterial periférica), HbA1c: glucohemoglobina, ITB: índice tobillo-brazo.

Los valores que se muestran son medias \pm desviación estándar o muestra (porcentaje).

*Valor p obtenido a partir de ANOVA (para variables cuantitativas) o prueba de χ^2 (para variables cualitativas). Los valores p en negrita indican significación estadística.

Tabla 2

Asociación entre categorías de índice tobillo-brazo y habilidades cognitivas medidas a través de test neuropsicológicos.

ITB	Test mini-mental			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 y < 1,2	0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)		
ITB \geq 1,2 y < 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 uno de los test neuropsicológicos en las diferentes categorías de ITB, tomando la categoría de ITB normal como referencia.

η_p^2 representa el tamaño del efecto. Los valores p en negrita indican significación estadística.

Tabla 3

Asociación entre categorías de índice tobillo-brazo, factores de riesgo cardiovascular y habilidades cognitivas medidas a través de test neuropsicológicos.

ITB	Test mini-mental			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	β	p	β	η_p^2	p	β	η_p^2	p
ITB \leq 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 y < 1,2	0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)		
ITB \geq 1,2 y < 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 \geq 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 (Sí)	-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 uno de los test neuropsicológicos en las diferentes categorías de ITB, tomando la categoría de ITB normal como referencia, así como el cambio en cada uno de los test asociado a aumentos de 1 mmHg en la PAS, aumentos de 1 cm de la circunferencia de la cintura y en diabéticos comparado con no diabéticos. Los valores p en negrita indican significación estadística.

η_p^2 representa el tamaño del efecto.

Tabla 1 del material adicional

Asociación entre categorías de índice tobillo-brazo (ITB) y habilidades cognitivas medidas a través de test neuropsicológicos.

	Test mini-mental			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	-0,004	< 0,001	0,976	0,297	< 0,001	0,365	0,701	0,001	0,048	0,230	< 0,001	0,498	-6,453	< 0,001	0,337	-0,089	< 0,001	0,358
ITB > 0,9 y < 1,4	0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)		

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 uno de los test neuropsicológicos en aquellos con ITB \leq 0,9, indicador de enfermedad arterial periférica tomando la categoría de ITB > 0,9 y < 1,4 como referencia (ITB \geq 1,4 han sido excluidos). Los valores p en negrita indican significación estadística.

η_p^2 representa el tamaño del efecto.

Tabla 2 del material adicional

Asociación entre categorías de índice tobillo-brazo (ITB), factores de riesgo cardiovascular y habilidades cognitivas medidas a través de test neuropsicológicos

	Test mini-mental			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	0,002	< 0,001	0,990	0,303	< 0,001	0,356	0,689	0,001	0,053	0,247	< 0,001	0,466	-6,639	< 0,001	0,323	-0,092	< 0,001	0,344
ITB > 0,9 y < 1,4	0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)			0 (ref)		
PAS (mmHg)	-0,001	< 0,001	0,357	-0,002	< 0,001	0,645	-0,002	< 0,001	0,566	-0,001	< 0,001	0,887	-0,089	< 0,001	0,218	< 0,001	< 0,001	0,681
Cintura (cm)	-0,003	< 0,001	0,261	-0,004	< 0,001	0,515	0,007	< 0,001	0,358	-0,010	0,001	0,166	0,449	0,002	0,001	0,002	< 0,001	0,411
Diabetes (Sí)	-0,246	0,003	< 0,001	-0,672	0,005	< 0,001	-0,733	0,005	< 0,001	-0,059	< 0,001	0,466	11,831	0,004	< 0,001	-0,056	< 0,001	0,186

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 uno de los test neuropsicológicos en aquellos con ITB \leq 0,9, indicador de enfermedad arterial periférica tomando la categoría de ITB > 0,9 y < 1,4 como referencia (ITB \geq 1,4 han sido excluidos), así como el cambio en cada uno de los test asociado a aumentos de 1 mmHg en la PAS, aumentos de 1 cm de la circunferencia de la cintura y en diabéticos comparado con no diabéticos. Los valores p en negrita indican significación estadística.

η_p^2 representa el tamaño del efecto.