

Documento de Trabajo

Deterioro Cognitivo y Trastornos Metabólicos en Adultos Mayores

Dr. Pedro Olivares-Tirado
Departamento de Estudios y Desarrollo

Fecha de Presentación: 25 de junio de 2019
Fecha de Publicación: 24 de septiembre de 2020



Resumen (Abstract)

Se estimó una prevalencia de 10% de Deterioro Cognitivo Leve(DCL) en las personas mayores de 60 años. No es un tipo de demencia, sino una condición intermedia, que puede progresar a demencia y en particular, a Enfermedad de Alzheimer. Los trastornos metabólicos como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y síndrome metabólico, han sido ampliamente estudiados en relación a la incidencia de DCL y la progresión de esta condición a demencia, sin embargo, evidencia reciente no ha sido concluyente. Los resultados de este estudio, sugieren que, el síndrome metabólico, prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad central, no serían factores de riesgo de DCL en la muestra global, ni en ambos géneros. No obstante, se demostró una asociación positiva y significativa entre el nivel de glicemia –como componente de Síndrome metabólico- y DCL. Estos resultados, sugieren la necesidad de reforzar estrategias de prevención de diabetes mellitus tipo 2 en grupos de riesgos, y de esta manera, poder prevenir la aparición de DCL en personas mayores.

Palabras Clave:

Deterioro cognitivo leve, adulto mayor, trastornos metabólicos, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes mellitus, obesidad central.

Tabla de Contenidos

Resumen Ejecutivo	4
1. Antecedentes.....	5
2. Objetivos	7
3. Metodología y Fuentes de Información.....	7
4. Resultados	8
4.1 Distribución regional	10
4.2 Dsitribución por Isapres	12
4.3 Estimación del gasto	12
4.4 Ejercicio de estimación del gasto innecesario.....	14
5. Discusión y Conclusiones	16
6. Referencias	19
7. Anexos	20

Resumen Ejecutivo

Al comienzo del siglo XXI, la demencia, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer(EA), es una de las más onerosas condiciones médica. Como la prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad y la sociedad envejece, el número de personas viviendo con ésta condición, aumentará en las próximas décadas.

Nuestro país, no cuenta con un diagnóstico epidemiológico preciso, sobre la demencia. No obstante, estimaciones de la OECD, señalan que la prevalencia de demencia en la población general sería de 1,2% y que esa cifra se triplicaría el año 2050. Un reciente estudio nacional, demostró que el costo promedio anual por persona, de la demencia, sería de CL \$ 12 millones. Los costos indirectos representaron el 75% del costo total, los costos médicos directos el 20%, y los costos sociales directos el 5%. Los costos indirectos se asocian principalmente, con el costo-oportunidad de generar ingresos por parte de los cuidadores.

En las últimas 3 décadas, grandes esfuerzos se han dedicado a la identificación precoz de la demencia y si, intervenciones en las etapas iniciales, pueden cambiar la historia natural de la enfermedad. En esta búsqueda, diversas definiciones han sido propuestas para describir las etapas intermedias entre los cambios cognitivos propios del envejecimiento y la demencia. Reisberg et al. (1988), introdujo el concepto de "deterioro cognitivo leve" (DCL) para describir una condición de pre-demencia. Petersen y col. (1999) sistematizó los criterios de la entidad clínica y difundió el concepto de Deterioro Cognitivo Leve (DCL), el que ha sido adoptado en la mayoría de los estudios en la actualidad.

Se estima que entre el 5 y el 20% de las personas mayores de 65 años tienen DCL. El diagnóstico es eminentemente clínico y no se dispone de tratamiento específico. La presentación clínica del DCL es heterogénea, y una amplia gama de funciones cognitivas pueden verse afectadas, pero en la mayoría de las personas, la memoria es la más afectada. Cuando las personas con DCL son seguidas en el tiempo y dependiendo, del entorno en que realiza el diagnóstico de DCL-clínicas de memoria o población general-, la tasa de conversión anual de DCL a demencia, se estima entre 5-15%.

Diversos factores de riesgo se han asociado a la progresión desde DCL a demencia, entre los cuales, los trastornos metabólicos como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y síndrome metabólico, han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, los resultados, durante la última década, son controversiales y cuya explicación se ha atribuido a diferencias metodológicas y/o las definiciones operacionales usadas en los distintos estudios [30-45].

Comprender los vínculos entre el deterioro cognitivo los factores de riesgo asociados, es importante para mitigar dichos riesgos y constituye una gran oportunidad para la prevención o al menos, la postergación del inicio de la demencia. El objetivo de este estudio fue explorar la asociación entre esta entidad clínica, con un conjunto de trastornos metabólicos prevalentes en las personas mayores, identificados como factores de riesgos de DCL y de su progresión a demencia.

Los resultados de este estudio, sugieren que, el síndrome metabólico, prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad central, no serían factores de riesgo de DCL en la muestra global, ni en ambos géneros. No obstante, se demostró una asociación positiva y significativa entre el nivel de glicemia –como componente de Síndrome metabólico- y DCL. Se sugiere, la necesidad de reforzar estrategias de prevención de diabetes mellitus tipo 2 en grupos de riesgos, y de esta manera, poder prevenir la aparición de DCL en personas mayores.

1. Antecedentes

Al comenzar el Siglo XXI, Chile vive un proceso de envejecimiento acelerado de su población. En el Censo 2017, más de 3 millones de personas correspondieron a mayores de 60 años de edad, representando el 17,3% del total de la población [1]. Estimaciones del CELADE-CEPAL (2017), indican que el año 2025, cerca del 20% de la población de Chile, tendrá 60+ años de edad, observándose, además, una gran proporción del grupo de mayores de 80 años, los cuales representarán cerca del 25% del total de las personas mayores y donde la mayoría serán mujeres [2].

En adición a este fenómeno demográfico, Chile enfrenta además los efectos de una transición epidemiológica, caracterizada por una creciente prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, entre las cuales, la demencia, tiene un alto impacto personal, familiar, social y económico.

La demencia es un síndrome, generalmente de naturaleza crónica y progresiva, causado por una variedad de procesos degenerativos cerebrales que afectan la memoria, otras funciones cognitivas, el comportamiento y un deterioro apreciable de la capacidad funcional en actividades de la vida diaria [3].

La demencia afecta a 50 millones de personas en todo el mundo (2017) y se estima que se triplicará el año 2050. La enfermedad aumenta exponencialmente con la edad, afectando al 10% de las personas mayores de 65 años y alrededor del 50% de las personas mayores de 85 años, en todo el mundo [4] y se proyecta que la mayoría de ellas residirá en los países de ingresos bajos y medios, incluida América Latina [5]. A nivel global, la demencia fue quinta causa mundial de muertes en 2016, afectando a más de 2 millones de personas [6].

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia y representa el 60–70% del total de los casos de demencia [3]. La prevalencia de EA aumenta exponencialmente con la edad; de un 4% en personas menores de 65 años de edad, aumentaría a más de 13% en el grupo de mayores de 65 años y alcanzaría al 50% en las personas mayores de 85 años de edad [7]. Las mujeres son más afectadas que los hombres [3].

El costo global anual (2015) estimado de la demencia es de US \$ 818 mil millones, equivalente a más del 1% del producto interno bruto mundial. El costo total incluye los costos médicos directos, la asistencia social y la atención informal (pérdida de ingresos de los cuidadores). Para 2030, se estima que el costo se habrá duplicado a US \$ 2 billones, un costo que podría amenazar la sostenibilidad del desarrollo económico-social en numerosos países; abrumando a los servicios sociales y de salud, incluidos los sistemas de atención a largo plazo [3].

En Chile, según la Dra. Slachevsky (COPRAD), no hay datos epidemiológicos respecto a la demencia. No obstante, estima que, en la actualidad, el 1,06% de la población total país presenta algún tipo de demencia y se proyecta que esta prevalencia se triplicará el año 2050. Según OECD (2017), la prevalencia de demencia en el país sería de 1,2%. Por otra parte, datos del Estudio Nacional de Dependencia, permiten estimar que la prevalencia en AM60+ de la Enfermedad de Alzheimer es de 3% y alcanzaría al 40% sobre los 80 años [8].

Un reciente estudio, demostró que el costo promedio anual por persona, de la demencia en Chile, estaría alrededor de **CL \$ 12 millones**. Los costos indirectos representaron el 75% del costo total, los costos médicos directos el 20%, y los costos sociales directos el 5%. El nivel socio-económico (NSE) es un factor clave en los costos asociados a la demencia. Los costos médicos directos aumentan en los NSE más altos, mientras que los costos indirectos están inversamente relacionados con el NSE. La severidad de la demencia y la carga del cuidador,

dan cuenta del 49% y 70% de la diferencia en el costo indirecto a través de los distintos niveles socio-económicos [9].

Entre las personas mayores normales y aquellos con demencia existen sujetos que presentan fallas discretas pero significativas de la memoria -y con frecuencia de otras funciones cognitivas-, en los cuales podría sospecharse el inicio de una demencia. En las últimas 3 décadas, grandes esfuerzos se han dedicado a la identificación precoz de elementos clínicos, imágenes o exámenes de laboratorio como marcadores predictivos fiables del diagnóstico de demencia y para verificar, si intervenciones en las etapas iniciales, pueden cambiar la historia natural de la enfermedad [10-13].

En esta búsqueda, diversas definiciones han sido propuestas para describir las etapas intermedias entre los cambios cognitivos propios del envejecimiento y la demencia. Esta situación determinó la creación de categorías intermedias que a través del tiempo han recibido diversas denominaciones. En el año 1962, en un intento de diferenciar los ancianos con defectos de memoria que llegaban a la EA y los que tenían un curso más benigno, Kral, acuñó el término "amnesia senil benigna" [14]. Posteriormente, en el año 1986, el grupo de trabajo del NIMH usó el término "deterioro amnésico asociado a la edad" [15]; Reisberg et al. (1988), introdujo el concepto de "deterioro cognitivo leve" (DCL) para describir el estado 3 de la Escala de Deterioro Global, identificando una condición de pre-demencia equivalente al estado 0,5 de la Clasificación de Demencia Clínica(CDR) [16]. En 1994, la Asociación Americana de Psiquiatría, en el DSM-IV introdujo el término "deterioro cognitivo relacionado con la edad", para señalar que se comprometen otras funciones y no sólo la memoria [17]. Eby y col. (1995) acuñó el término "deterioro cognitivo sin demencia" [18] y Linn y col. (1995) usó el término "fase preclínica" de la enfermedad de Alzheimer para referirse a los mismos sujetos [19]. Petersen y col. (1999) sistematizó los criterios de la entidad clínica y difundió el concepto de Deterioro Cognitivo Leve (DCL), el que ha sido adoptado en la mayoría de los estudios en la actualidad [20].

Desde entonces, y no exento de controversias, el concepto de DCL ha evolucionado hasta el consenso de un conjunto de criterios y normas, tanto en la práctica clínica como en los instrumentos de medición [21]. El año 2003, un grupo multidisciplinario de expertos internacionales, se reunieron en Suecia (GTDCL,2003) para revisar e integrar las perspectivas clínicas y epidemiológicas en torno a la evaluación cognitiva y funcional y el rol de la neuroimagen y biomarcadores asociados a la condición conocida como Deterioro Cognitivo Leve. Este grupo de expertos ratificó los criterios de Petersen (1999) y estableció los criterios generales para la condición de DCL, a saber: 1) la persona debe tener un déficit cognitivo no normal para su edad, 2) el déficit en las funciones cognitivas debe ser objetivo y/o presentar evidencias de un deterioro en el tiempo, 3) las actividades funcionales de la vida diaria están preservadas o mínimamente afectadas y 4) no tener demencia [16,22,23].

No obstante, Dubois (2000) cuestiona la existencia de DCL, y propone que es más útil referirse como "Enfermedad de Alzheimer prodrómica o preclínica" a los trastornos de la memoria que caracterizan al DCL. Este autor señala, además, que los pacientes con DCL constituyen un grupo heterogéneo de diferentes entidades no relacionadas y puede resultar engañoso asumir la existencia de un continuo cognitivo, entre los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, los procesos degenerativos del cerebro y la demencia. Menciona como ejemplo, que no hay relación entre la disfunción de la memoria relacionada con la edad, expresado como el deterioro de la evocación de nueva información (memoria de evocación) y el déficit de memoria anterógrada de la EA temprana, que resulta de una falla de consolidación (memoria de fijación). Ambas entidades se refieren a distintos estados neuropatológicos que no se superponen. Añade, además, que el problema para el clínico, cuando se enfrenta a un

paciente que consulta por problemas de memoria, no es diagnosticar DCL, sino más bien detectar una incipiente EA [24].

Se estima que entre el 5 y el 20% de las personas mayores de 65 años tienen DCL [25].

La presentación clínica del DCL es heterogénea, y una amplia gama de funciones cognitivas pueden verse afectadas, pero en la mayoría de las personas, la memoria es la más afectada. Dependiendo del compromiso o no de la memoria, se reconoce dos subtipos de DCL; amnésico y no-amnésico [26,27].

En el subtipo amnésico de DCL, la pérdida de memoria es el principal síntoma. Las otras funciones cognitivas están conservadas. En cambio, en el subtipo no-amnésico, la memoria permanece intacta, pero una o más de las otras habilidades cognitivas (lenguaje, habilidades visuales-espaciales, funcionamiento ejecutivo) están significativamente deterioradas. Por otra parte, en ambos subtipos de DCL, pueden verse afectados uno o varios dominios cognitivos. Las personas con DCL amnésico, de dominio único o múltiple, pueden tener un riesgo mayor de padecer EA. Las personas con DCL no-amnésico pueden tener un mayor riesgo de otras demencias, como demencia fronto-temporal, demencia con cuerpos de Lewy, afasia primaria progresiva y enfermedad de Parkinson [26].

El diagnóstico de DCL es clínico. No existe un test específico, ni "puntos de corte" en test neuropsicológicos o en escalas de actividades de la vida diaria, que permitan diagnosticar DCL [27,28]. Cuando las personas con DCL son seguidas en el tiempo, algunos evolucionarán hacia la EA u otros tipos de demencias, pero algunos permanecerán estables o incluso se recuperarán [21]. Dependiendo del entorno en que realiza el diagnóstico de DCL-clínicas de memoria o población general-, la tasa de conversión anual de DCL a demencia, se estima entre 5-15% [16,25,29].

Actualmente no existen medicamentos aprobados para tratar el DCL. La evidencia disponible muestra que las causas potencialmente tratables de DCL se encuentran en 10 a 30% de las personas con esta condición. Las causas tratables incluyen efectos secundarios de medicamentos, problemas de la tiroides, apnea del sueño, deficiencia de vitamina B, depresión y ansiedad [27]. Adherirse a un estilo de vida saludable puede ayudar a mejorar la capacidad cerebral de la persona, sus actividades diarias, su calidad de vida y reducir que el riesgo de que el deterioro cognitivo leve progrese a demencia. Se recomienda que la persona con DCL, participe en actividades sociales, ingiera alimentos saludables, se mantenga física e intelectualmente activa [27].

Diversos factores de riesgo se han asociado a la progresión desde DCL a demencia, entre los cuales, los trastornos metabólicos como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y síndrome metabólico, han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, los resultados, durante la última década, son controversiales y cuya explicación se ha atribuido a diferencias metodológicas y/o las definiciones operacionales usadas en los distintos estudios [30-45].

En general, se ha propuesto que pacientes con diabetes mellitus tendrían un mayor riesgo de desarrollar DCL [30,35]. En recientes revisiones sistémicas, de factores de riesgo modificables de la progresión de DCL a demencia, identifica a la diabetes mellitus y prediabetes y síndrome metabólico como importantes predictores [30,33]. En estudios poblacionales, el sobrepeso y la obesidad tendrían una asociación positiva con el riesgo de demencia, sobretodo en mujeres [30,38,39]. Este hecho, estaría mediado por la obesidad central, que está altamente asociada con la resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, y aumento de adipocitocinas y marcadores inflamatorios [39].

El Síndrome Metabólico, se asocia con un mayor riesgo de DCL en AM60+ sanos [42,43] y un mayor riesgo de que el DCL progrese a demencia, siendo el riesgo aún mayor, que en sujetos diabetes mellitus. Respecto a los componentes individuales del síndrome metabólico; triglicéridos elevados, obesidad abdominal e hipertensión arterial determinarían una mayor incidencia de demencia [30]. Entre las dislipidemias, un bajo nivel de HDL se asociaría positivamente con una baja puntuación en el MMSE. No existiría esta asociación en sujetos con altos niveles de colesterol total o de triglicéridos [40].

Respecto al DCL en Chile, usando una versión modificada y abreviada del MMSE de Folstein, en la Encuesta Nacional de la Dependencia de las Personas Mayores (ENADEPM,2009), se reportó una prevalencia de DCL en AM60+, de 8,5%, cifra similar a la encontrada en estudios internacionales [46]. Datos de una Unidad de Memoria nacional (2005) reportó un 12% de prevalencia de DCL [47]. La Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 reportó que el 10% de los AM60+ presentan sospecha de DCL, alcanzando a 21% en los mayores de 80 años de edad. El riesgo de deterioro cognitivo aumenta significativamente, mientras mayor es la edad y menor es la escolaridad del sujeto [48].

Debido a la creciente importancia epidemiológica, económica y social de la demencia en nuestro país, y más allá de las controversias clínicas y etiopatogénicas, en torno a la entidad del DCL y su progresión a la Enfermedad de Alzheimer, el objetivo de este estudio es explorar la asociación entre esta entidad clínica, con un conjunto de trastornos metabólicos prevalentes en las personas mayores, identificados como factores de riesgos de DCL y de su progresión a demencia. Comprender los vínculos entre el deterioro cognitivo y estos factores de riesgo, es importante para mitigar dichos riesgos y constituye una gran oportunidad para la prevención o al menos, la postergación del inicio de la demencia.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Estimar la asociación entre DCL en adultos mayores de 60 años de edad(AM60+), con un conjunto de trastornos metabólicos prevalentes en nuestro país. También se explorará esta asociación, desde un enfoque de género.

2.2 Objetivos específicos

- Estimar la asociación entre el DCL en AM60+, con el Síndrome Metabólico y sus componentes individuales.
- Estimar la asociación entre el DCL en AM60+, con la condición de prediabetes.
- Estimar la asociación entre el DCL en AM60+, con la Diabetes Mellitus.
- Estimar la asociación entre el DCL en AM60+, con la Obesidad central.
- Estimar la asociación entre el déficit de memoria de evocación, con cada uno de los trastornos metabólicos mencionados.
- Estimar la asociación entre el déficit de memoria de fijación, con cada uno de los trastornos metabólicos mencionados.

3. Metodología y Fuentes de Información

3.1 Fuentes de datos

Los datos del presente estudio provienen de la tercera Encuesta Nacional de Salud realizada por la Pontificia Universidad Católica de Chile para el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud (ENS 2016/2017). El trabajo de terreno de esta Encuesta se llevó a cabo en el periodo agosto de 2016 y marzo de 2017. El diseño muestral correspondió a una muestra aleatoria, estratificada por conglomerado con representatividad nacional, regional y por zona urbana/rural. La encuesta requirió el consentimiento informado de los mayores de 18 años de edad, o de parte del representante en caso de los menores de 17 años de edad. La aprobación ética de la encuesta, fue concedida por el Comité de Ética de Investigación de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Las características técnicas de la Encuesta, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Ficha técnica de la ENS 2016-2017. PUC-DEIS/MINSAL

Organismo responsable	Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología Gobierno de Chile.
Organismo ejecutor	PUC (Pontificia Universidad Católica de Chile).
Costo	
Diseño	Encuesta poblacional de tipo transversal
Población objetivo	Personas de 15 años y más, chilenas o extranjeras que residen habitualmente en viviendas particulares ocupadas, localizadas en zonas urbanas y rurales de las quince regiones de Chile.
Representatividad	Nacional, regional y Urbano/Rural.
Modo de aplicación	Entrevista personal en hogar (Sistema de captura electrónica: <i>Tablet</i>), aplicada por encuestador y profesional enfermera de acuerdo al tipo de cuestionario.
Período de trabajo de campo	Agosto 2016 a marzo 2017
Tamaño muestral	6.233 encuestados, de los cuales 5.520 cuentan con exámenes de laboratorio de acuerdo a protocolo.
Error muestral	Error absoluto de muestreo de 2,6% a nivel nacional, raíz del efecto de diseño de 1,797, estimaciones con 95% de confianza y error relativo inferior a 30%.
Tasa de respuesta y participación	Tasa de respuesta en la vivienda RR1 = 66% (67% de elegibles) y tasa de participación 90,2%.

3.2 Muestra de sujetos

En este estudio se utilizó un conjunto de datos recogidos por la Encuesta ENS-2016/2017, de personas de 60 y más años de edad. La Encuesta, contiene el registro de **2.031** sujetos AM60+, representando un 32,6% del total de la muestra. Puesto que el interés es identificar y analizar a los sujetos con DCL, y de acuerdo con los criterios del GTDCL (2003) para la condición, se excluyeron a los sujetos con "sospecha de demencia" y quienes presentaron un considerable menoscabo en las actividades funcionales de la vida diaria. Los criterios de exclusión de los casos sospechosos de demencia fueron: 1) puntaje en MMSE-abreviado <13 puntos y 2) incapacidad total en 6 de las 11 actividades funcionales del test de Pfeffer con un puntaje =>20 puntos. La exclusión por considerable menoscabo en las actividades funcionales de la vida diaria (AIVD) consideró la dificultad moderada, severa o la imposibilidad de realizar al menos 3/5 AIVD debido a su estado de salud (pregunta cd9a), en aquellos sujetos cuyo MMSE-abreviado fue <13 puntos y no se les realizó el test de Pfeffer. De esta manera, la muestra a analizar quedó constituida por **1.981** sujetos.

3.3 Instrumentos de medición

3.3.1 Mini examen del estado mental (MMSE):

En la actualidad, no existe un test específico que pueda diagnosticar DCL. En la ENS2016/2017, el instrumento de medición del deterioro cognitivo en el adulto mayor de 60 años de edad, radicó en el uso de una versión modificada y abreviada del MMSE, debidamente validada para uso a nivel comunitario en Chile, complementado con el test de Pfeffer. De acuerdo al criterio establecido en la Encuesta, la aplicación del test de Pfeffer al acompañante, se aplicó cuando el puntaje del MMSE fue mayor de 13 puntos.

El test MMSE, desarrollado por M. Folstein (1975), es un instrumento fácil y rápido de aplicar para la evaluación cognitiva de pacientes geriátricos [49]. El MMSE, es el test de tamizaje más frecuentemente usado en la evaluación de enfermedades neuro-psiquiátricas a nivel de atención primaria y estudios poblacionales. Aunque MMSE es un valioso instrumento de tamizaje de deterioro cognitivo en personas mayores, no permite hacer el diagnóstico de DCL o demencia. El MMSE consta de 11 ítems: orientación temporal, orientación espacial, recuerdo inmediato de 3 palabras, atención o cálculo (deletreo en inversa o resta secuencial), recuerdo diferido de las tres palabras, nominación de 2 objetos, repetición de una frase, comprensión de una orden verbal y una escrita, escritura de una oración y copia de un diagrama. Los puntajes parciales obtenidos son sumados, obteniéndose un máximo de 30 puntos. El punto de corte para la sospecha de demencia es de 23-24 puntos. Sin embargo, este puntaje de corte ha sido cuestionado por la influencia del nivel de educación y la edad, favoreciendo errores de interpretación en sujetos con mayor edad y baja escolaridad [50].

En el contexto del estudio multicéntrico "demencia asociada a la edad" diseñado por la OPS/OMS para estudiar la prevalencia y factores de riesgo de demencia en Chile, Malta y España, el MMSE fue modificado, abreviado y validado para su uso en Chile. La modificación al MMSE se efectuó en dos ítems: a) reemplazo del deletreo inverso de la palabra "MUNDO", por la repetición inversa de un número de 5 dígitos secuenciales. Ello, porque a juicio de expertos, este ítem, que mide concentración, debe representar un concepto inteligible para el sujeto y en un individuo con baja escolaridad o analfabeto, la serie inversa de números es un concepto de mayor coherencia que la palabra invertida y b) introducción de una segunda alternativa en el ítem dibujar dos pentágonos, consistente en dibujar dos círculos, contabilizando en el puntaje la mejor de ambas respuestas. Este cambio se introdujo con el objetivo de disminuir la influencia del analfabetismo en el resultado, ya que se estimó que para un analfabeto era más fácil dibujar círculos que pentágonos [51]. De esta manera, el MMSE modificado y abreviado que se usa en Chile, mide 6 funciones cognitivas: 1) orientación temporo-espacial, 2) memoria de corto plazo, 3) atención, concentración, abstracción, comprensión, memoria e inteligencia, 4) capacidad ejecutiva, 5) memoria de largo plazo y 6) capacidad visuo-constructiva. El puntaje máximo es de 19 puntos. Análisis de sensibilidad y especificidad determinaron que el punto de corte para discriminar entre sujetos con o sin deterioro cognitivo, fue de 13 puntos para un nivel de educación medio de la población adulta mayor en Chile [52,53].

3.3.2 Test de actividades funcionales de Pfeffer (PFAQ):

Con el propósito de evitar falsos positivos y obtener un mayor valor predictivo en la pesquisa de deterioro cognitivo en adultos mayores con bajo nivel educacional, en Chile, el MMSE-abreviado ha sido complementado con el test de PFAQ. El test de Pfeffer, es un test simple, diseñado para estudios poblacionales, administrado a un informante y mide la capacidad funcional para desempeñarse en actividades instrumentales de la vida diaria en individuos

normales o con alteraciones funcionales leves [51]. El test se orienta más bien a las funciones sociales, como son el manejo de las propias finanzas y la lectura, que a las capacidades físicas.

Aunque el formato del PFAQ es el de un instrumento para actividades instrumentales de la vida diaria, se usa a menudo como un test de tamizaje cognitivo. Los efectos del deterioro cognitivo sobre las actividades de la vida diaria son evidentes, tanto que el deterioro funcional en el desempeño de actividades sociales y ocupacionales, es uno de los criterios para el diagnóstico de demencia. Además, los datos aportados por los informantes sobre habilidades cognitivas y funcionales de un sujeto, han mostrado que pueden ser confiables y efectivas, tanto como los test cognitivos obviando los sesgos atribuibles al nivel educacional [51].

El PFAQ consta de 11 preguntas con 6 opciones de respuestas cuya puntuación va de 0 a 3 puntos, y explora la capacidad del sujeto para realizar actividades instrumentales de la vida diaria. Los puntajes parciales obtenidos son sumados, obteniéndose un máximo de 33 puntos. Si la suma es de 6 puntos o más, sugiere déficit cognitivo. Cabe mencionar que en la aplicación de la ENS2016/2017, si el sujeto obtuvo 6 o más puntos en el test de Pfeffer, el resto de la encuesta, continuaba con ayuda del familiar informante. Si el puntaje fue de 5 o menos puntos, el resto de la encuesta se aplicaba directamente al entrevistado.

3.3.3 Factores de riesgo del Síndrome de Deterioro Cognitivo Leve:

Puesto que, se ha aceptado al DCL como una entidad clínica intermedia entre el estado cognitivo propio de las personas mayores y la demencia, y que en su evolución podría eventualmente desarrollar una EA, el estudio de los factores de riesgo asociados al DCL, han sido tema de máximo interés en la última década.

En una reciente publicación nacional, Cancino y Rehbein (2016) revisan sinópticamente, los factores de riesgo y precursores del DCL. En este estudio, y en conformidad con la evidencia disponible, los autores destacan que la edad, el sexo, el nivel educativo, la carga genética y la presencia de trastornos depresivos, como importantes factores de riesgo tanto del DCL y la demencia [54].

Sin embargo, según Petersen e col. (2014), no está claro que algunos de estos factores sean verdaderos factores de riesgo de DCL o sólo son predictores de su ocurrencia, incluyendo factores de causalidad inversa. Respecto a la edad y el nivel de educación, estos autores destacan, que no hay acuerdo sobre el alcance de la asociación con DCL. Esto es probablemente debido al hecho de que los puntajes de las pruebas neuropsicológicas utilizadas en el DCL, generalmente se corrigen respecto a la edad y la educación. Por otra parte, como el DCL es por definición un estado transitorio, el contexto en el que se recogen los casos, también puede tener un impacto en los perfiles de riesgo [21].

La evidencia actual muestra que una diversidad de factores asociados con el DCL, han mostrado resultados no concluyentes en estudios prospectivos. Entre estos factores cabe mencionar; sexo masculino, enfermedades vasculares, trastornos metabólicos como la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, síntomas neuro-psiquiátricos como la depresión, los trastornos del sueño. Otros factores, asociados a estilos de vida saludable como; dieta rica en frutas, verduras, pescados y consumo de aceite de oliva, realizar actividad física y/o mantener una activa participación social, serían factores protectores del deterioro cognitivo en las personas mayores.

En el presente estudio, los trastornos metabólicos que serán analizados son los siguientes: 1) síndrome metabólico, 2) los componentes del síndrome metabólico, 3) pre-diabetes, 4) diabetes mellitus tipo 2 y 5) obesidad abdominal. Estas condiciones clínicas, y de acuerdo a los datos disponibles en la ENS2016/17, fueron definidas operacionalmente en los siguientes términos:

Deterioro Cognitivo Leve (DCL): La "sospecha de DCL" comprende a sujetos con menos de 13 puntos en el MMSE-abreviado, sin "sospecha de demencia" y sin dificultad alguna o leve dificultad en actividades instrumentales de la vida diaria(AIVD). Las AIVD evaluadas fueron: salir a la calle(cd9a-10), hacer compras o ir al médico(cd9a-11), manipular objetos pequeños o abrir un envase(cd9a-12), hacer las tareas de la casa, como barrer, cocinar, hacer arreglos o sacar la basura(cd9a-15) y participar en fiestas, eventos religiosos, reuniones vecinales u otras actividades comunales(cd9a-17) (preguntas cd9 ENS2016/17).

Síndrome metabólico(SMet): Es una variable compuesta y que según criterios de la ENS2016/2017, indica que una persona reúne a lo menos 3 de las siguientes 5 condiciones de salud: i) presión arterial igual o superior a 130/85 mmHg (promedio de 3 mediciones) o hipertenso en tratamiento, ii) circunferencia de cintura mayor de 90 cms en hombres o mayor de 80 cms en mujeres (estándar OMS), iii) colesterol HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor a 50 mg/dl en mujeres), iv) glicemia en ayunas igual o mayor a 100mg/dl o diabéticos en tratamiento v) nivel de triglicéridos igual o superior a 150 mg/dl. La contabilización de los casos con SMet, se realizó en el conjunto de sujetos que disponían de las 5 mediciones. Esta variable se incluyó en los modelos como variable dicotómica.

Pre-diabetes (Prediab): De acuerdo la Asociación Americana de Diabetes (ADA,2003), el criterio utilizado para definir esta condición, es el de una glicemia mayor de 100 mg/dl y menor de 126 mg/dl en el examen de glicemia en ayuno de la ENS2016/17. Los valores de glicemia ≥ 126 mg/dl, fueron excluidos del análisis. Esta variable se incluyó en los modelos como variable dicotómica.

Diabetes mellitus tipo 2 (DMell2): Los criterios usados para definir la condición de D. Mellitus tipo 2 fueron: i) auto-reporte de haber sido diagnosticado con la condición por parte de un médico, enfermera u otro profesional de la salud (pregunta di3), ii) estar en algún programa de tratamiento con medicamentos y/o insulina para mantener controlada la diabetes mellitus, o iii) tener una glicemia en ayuna mayor a 126mg/dl(ADA,2003). Esta variable se incluyó en los modelos como variable dicotómica.

Obesidad abdominal: Esta variable es uno de los componentes del SMet. De acuerdo a los criterios de la ENS2016/17, la obesidad abdominal fue definida como una circunferencia de cintura de mayor de 90 cms en hombres o mayor de 80 cms en mujeres (estándar OMS). Esta variable se incluyó en los modelos como variable dicotómica.

Puesto que se ha demostrado que los sujetos con DCL de tipo amnésicos, se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar EA, y que según Dubois (2000), en el envejecimiento, existe un déficit en la memoria de evocación, mientras que en la EA existe una falla en la consolidación de la memoria, o sea, un olvido acelerado (memoria de fijación), en este estudio, se explora además la asociación entre las fallas de memoria de evocación y de fijación y los trastornos metabólicos. Operacionalmente, se definió como falla en la memoria de fijación, al acto de errar en repetir de inmediato, 2 o más de los 3 objetos mencionados por el entrevistador (pregunta e3). A su vez, se consideró falla en la memoria de evocación, al acto de errar en recordar después de unos minutos, 2 o más de los 3 objetos mencionados previamente por el entrevistador (pregunta e6).

3.3.4 Análisis estadístico:

Los datos de caracterización de la muestra estudiada son presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables discretas, y como porcentaje para variables categóricas. Los valores de p, fueron calculados con test-chi cuadrado para variables dicotómicas y t-test para variables continuas.

Puesto que la variable dependiente es dicotómica, la asociación con las variables de interés se realizó con modelos de regresión logística. Los modelos fueron ajustados por las siguientes variables de control: edad, sexo, nivel de educación, estado nutricional, región con más de 90% de población urbana, auto-percepción del estado de salud, antecedentes de depresión, número de personas en el hogar y participación en grupos comunitarios.

El sexo del sujeto fue incluido como variable dicotómica donde la mujer fue considerada como valor de referencia. El nivel de educación, fue incluido como una variable categórica según los años de estudio del sujeto; menor de 8 años(ref.), 8-12 años y mayor de 13 años de estudio. El estado nutricional también se incluyó como variable categórica según IMC del sujeto; normal ($IMC < 25$) (ref.), con sobrepeso ($25 \leq IMC < 30$) y obesidad ($IMC \geq 30$). Una variable dicotómica, representó a la región con más de 90% de población urbana, donde reside el sujeto. La autopercepción del estado de salud del sujeto, fue incluida como una variable con 3 categorías: mala o muy mala(ref.), regular y buena o muy buena. Los antecedentes de depresión y la participación social del sujeto, fueron incluidas como variables dicotómicas, y los grupos de referencias en ellas, correspondió a aquellos sujetos que no presentan la condición. La edad y el número de personas en el hogar, fueron incluidas como variables discretas.

Antes de modelar las regresiones logísticas, se examinó la multicolinealidad de las variables, a través de matrices de correlación y el factor de inflación de varianza (VIF) como estadístico diagnóstico de multicolinealidad entre las variables, en los distintos modelos. Los valores de VIF que exceden de 10 a menudo se consideran indicadores de multicolinealidad, pero en modelos más débiles, como suele ser el caso en la regresión logística, los valores superiores a 2,5 pueden ser motivo de preocupación [55].

La asociación entre DCL y las variables que representan los trastornos metabólicos, fue explorada mediante análisis de regresión logística y reportada como *Odds ratio* y su respectivo 95% de intervalo de confianza (OR 95% IC). Los modelos fueron estimados utilizando las observaciones de la muestra encuestada. Los modelos de regresión logística, fueron aplicados a la muestra global y en cada uno de los géneros. En el caso de síndrome metabólico, la asociación con DCL, además, se exploró para cada uno de sus componentes.

La significancia estadística de las variables individuales, se testeó utilizando el estadístico chi-cuadrado de Wald. Un nivel de significancia de 5% en el test, fue aceptado. La bondad de ajuste de los modelos, se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Para todos los análisis se utilizó el software Stata SE/14.0.

4. Resultados

Un total de 1.981 sujetos fueron incluidos en este estudio. En la muestra global, la prevalencia de DCL, fue de 10%. Sin embargo, en AM65+ la prevalencia aumenta a 11,3 % y alcanza un 18,7% en mayores de 80 años de edad. Además, la prevalencia de DCL en AM60+ hombres (11,7%), fue significativamente mayor que en mujeres (8,9%).

El puntaje promedio en el MMSE-abreviado fue de 10 puntos en los sujetos con DCL y de 16,8 puntos, en AM60+ sin DCL. En los casos con DCL, el puntaje promedio en el MMSE, fue menor en hombres (9,6 puntos) que en las mujeres (10,2 puntos).

La Tabla 2, muestra las características de la muestra, en términos de las variables de control e interés de acorde a la condición de DCL. En general, AM60+ con DCL presentan una mayor edad, un menor nivel educacional, un mejor estado nutricional, una peor percepción de su estado de salud, un menor porcentaje de individuos con depresión y una menor proporción de participación en grupos sociales, en comparación a individuos sin DCL.

Tabla 2: Características de la muestra según condición de DCL

Variables	Con DCL (n:197)	Sin DCL (n: 1.784)	valor de p*
edad (media (años), DE.)	74,5 (7,53)	70,3 (8,85)	0,000
género (n, % mujeres)	112 (56,9 %)	1.145 (64,2%)	0.043
nivel de educación (n, %)			0,000
- menos de 8 años (ref.)	141 (73,8%)	859 (48,6%)	
- 8-12 años	44 (23,1%)	705 (39,9%)	
- 13 o más años	6 (3,1%)	203 (11,5%)	
residencia en región urbana (n, %)	83 (42,1%)	657 (36,8%)	0.144
estado nutricional (n, %)			0.127
- normal (IMC<25) (ref.)	44 (27,0%)	325 (20,3%)	
- sobrepeso(25 ≤ IMC < 30)	57 (35,0%)	633 (39,5%)	
- obeso (IMC ≥ 30)	62 (38,0%)	643 (40,2%)	
autopercepción de salud (n, %)			0.158
- mala o muy mala (ref.)	31 (15,7%)	225 (12,6%)	
- regular	96 (48,7%)	807 (45,2%)	
- buena o muy buena	70 (35,6%)	752 (42,2%)	
depresión (n, %)	40 (21,6%)	437 (24,8%)	0.267
participación social (n, %)	55 (29,0%)	651 (37,1%)	0.027
Nº personas en el hogar (media, DE.)	2,2 (1,47)	2,1 (1,39)	0.3653
síndrome metabólico (n,%)	53 (30,1%)	657 (38,7%)	0.026
- presión arterial ≥ 130/85 mmHg	98 (55,7%)	1.011 (59,8%)	0.295
- circ. abdominal > 80/90 cms (mujer/hombre)	125 (78,1%)	1.355 (84,5%)	0.037
- colesterol hdl < 40/50 mg/dl (hombre/mujer)	36 (34,0%)	408 (37,1%)	0.528
- glicemia ayuna ≥ 100 mg/dl	72 (48,3%)	598 (40,4%)	0.061
- triglicéridos ≥ 150 mg/dl	29 (27,4%)	427 (38,8%)	0.021
prediabetes (n, %)	36 (30,3%)	355 (28,0%)	0.594
diabetes mellitus (n, %)	50 (25,4%)	459 (25,7%)	0.916
obesidad central (n, %)	125 (78,1%)	1.355 (84,5%)	0.037

*los valores de p, fueron calculados con test- chi cuadrado para variables dicotómicas y t-test para variables continuas.

En relación a los trastornos metabólicos estudiados, individuos con DCL presentan una significativa menor proporción de síndrome metabólico que aquellos AM60+ que no presentan DCL. Respecto a los componentes del síndrome metabólico, los porcentajes de la circunferencia de cintura –obesidad central- y el nivel de triglicéridos en sangre y marginalmente el nivel de glicemia, fueron significativamente menores en sujetos con DCL en comparación a sus pares sin DCL., Por otra parte, no hubo diferencias significativas en la proporción de sujetos con prediabetes y diabetes mellitus, entre sujetos con y sin DCL.

En general, la correlación entre las variables en la mayoría de los modelos fue débil ($r < 0,25$). La excepción correspondió a los pares de variables; circunferencia de cintura-estado nutricional ($r = 0,55$) y sexo-colesterol hdl ($r=0,50$), en los modelos para obesidad central y para el componente colesterol hdl del SMet, respectivamente. En todos los modelos, los valores de la media de VIF fueron inferiores a 1,6 indicando la no existencia de multicolinealidad.

Controlando por las variables de confusión, la bondad de ajuste sugiere que los modelos de regresión logística, fueron significativos y adecuados. El test de Hosmer–Lemeshow, fluctuó entre 0,11 y 0,89 indicando que los modelos predicen adecuadamente los datos. Sin embargo, los modelos explicaron sólo entre 8-10% de la varianza de la variable dependiente.

4.1 Asociación DCL y Trastornos Metabólicos en la muestra global

La Tabla 3, muestra el resumen de los modelos de DCL con los 4 trastornos metabólicos, estudiados en la muestra global.

Tabla 3: OR, IC (95%), valor de p en modelos DCL para trastornos metabólicos

trastorno metabólico	N° obs.	OR	IC (95%)	P> z
Síndrome Metabólico	1.700	0,76	[0,52 ; 1,12]	0,163
Prediabetes	1.330	1,21	[0,76 ; 1,92]	0,426
Diabetes Mellitus tipo 2	1.700	0,91	[0,60 ; 1,37]	0,644
Obesidad Abdominal	1.695	0,80	[0,47; 1,36]	0,415

4.1.1 Asociación DCL con Síndrome Metabólico

Al evaluar la asociación entre síndrome metabólico y DCL, y controlando por variables de confusión, los resultados del modelo de regresión logística muestran un **OR: 0,76** ([95% IC: 0,52;1,12], $p < 0,163$), que indica que los AM60+ con síndrome metabólico, presentan un menor riesgo de tener DCL, en comparación con AM60+ que no presentan dicho síndrome. No obstante, esta asociación no es estadísticamente significativa. En término de probabilidades ($pb=OR/1+OR$) [56], esto significa que un AM60+ con síndrome metabólico, tiene una menor probabilidad de padecer DCL, en comparación con sujetos mayores de 60 años de edad, sin síndrome metabólico.

El resumen del análisis particular de los componentes del síndrome metabólico, se presentan en la Tabla 4. Con excepción del modelo para glicemia, los restantes componentes del SMet, no presentaron una asociación estadísticamente significativa con DCL. Además, el nivel de glicemia es el único componente con una asociación positiva con DCL.

Tabla 4: OR, IC (95%), valor de p en modelos DCL y componentes del S. Metabólico

componentes S. Metabólico	N° obs.	OR	IC (95%)	P> z
presión arterial \geq 130/85 mmHg	1.698	0,76	[0,53 ; 1,08]	0,129
circ. abdominal $>$ 80/90 cms (mujer/hombre)	1.695	0,80	[0,47 ; 1,36]	0,415
colesterol hdl $<$ 40/50 mg/dl (hombre/mujer)	1.151	0,84	[0,51 ; 1,39]	0,498
glicemia ayuna \geq 100 mg/dl	1.554	1,51	[1,03 ; 2,21]	0,034
triglicéridos \geq 150 mg/dl	1.151	0,71	[0,43; 1,15]	0,165

La Tabla 5, muestra los resultados del modelo de DCL para glicemia. Después de ajustar por variables de control, el nivel de glicemia mostró un **OR: 1,51** ([95% IC: 1,03;2,21], $p < 0,034$) que significa que los AM60+ con un nivel de glicemia \geq 100mg/dl o diabéticos en tratamiento, se asocian con un mayor riesgo de padecer DCL, en comparación con aquellos sujetos del mismo grupo etario que no presentan alterados sus niveles de glicemia. En término

de probabilidades, implica que los AM60+ diabéticos en tratamiento o con glicemias \geq 100mg/dl, tienen un 60% más de probabilidad de presentar un DCL que sus pares con glicemias normales.

Tabla 5: OR, IC (95%), valor de p en modelo DCL y nivel glicemia

parámetros	OR	SE(robustos)	z	P> z	IC (95%)
edad	1,05	0,014	3,98	0,000	[1,03 ; 1,08]
hombre	1,42	0,292	1,71	0,088	[0,95 ; 2,13]
región urbana	1,10	0,219	0,49	0,625	[0,75 ; 1,63]
< 8 años educación	1,00				
8-12 años educación	0,43	0,099	-3,65	0,000	[0,28 ; 0,68]
\geq 13 años educación	0,05	0,050	-2,97	0,003	[0,01 ; 0,36]
normal	1,00				
sobrepeso	0,65	0,160	-1,77	0,077	[0,40 ; 1,05]
obesidad	0,65	0,171	-1,64	0,102	[0,39 ; 1,09]
mala, muy mala	1,00				
regular estado de salud	0,96	0,271	-0,14	0,889	[0,55 ; 1,67]
bueno, muy bueno estado de salud	0,87	0,257	-0,48	0,630	[0,48 ; 1,55]
depresión	1,09	0,250	0,37	0,713	[0,69 ; 1,71]
participación social	0,85	0,170	-0,83	0,408	[0,57 ; 1,25]
Nº personas en hogar	1,10	0,066	1,55	0,121	[0,98 ; 1,24]
glicemia \geq 100mg/dl o diabético en tto	1,51	0,295	2,12	0,034	[1,03 ; 2,21]
constante	0,00	0,003	-5,25	0,000	[0,00 ; 0,03]

* El modelo incluye 1.554 obs. Test Hosmer -Lemeshow Prob chi2 =0.802. Pseudo R2 =0,93

4.1.2 Asociación DCL con Prediabetes

EL modelo que exploró la asociación entre la condición de prediabetes y DCL, demostró que los AM60+ con prediabetes, presentan un mayor riesgo de presentar DCL en comparación con aquellos mayores de 60 años de edad, que no padecen esta condición. No obstante, el **OR: 1,20** ([95% IC: 0,76; 1,92], $p < 0,426$), esta asociación no fue estadísticamente significativa.

4.1.3 Asociación DCL con Diabetes Mellitus tipo 2

Al evaluar la asociación entre DCL y DMell2, los resultados de la regresión logística muestran un **OR: 0,91** ([95% IC: 0,60;1,37], $p < 0,644$), que demuestra que AM60+ con DMell2, no presentan una asociación estadísticamente significativa con DCL, en comparación con aquellas personas mayores, que no padecen esta enfermedad. Además, la magnitud del OR nos indica que los sujetos con DMell2 tienen un menor riesgo de padecer DCL, en comparación con sujetos de 60 o más años de edad sin DMell2.

4.1.4 Asociación DCL con Obesidad Central

Los AM60+ con obesidad central, presentan un menor riesgo de padecer DCL, en comparación con sus pares que no presentan obesidad central. Un **OR: 0,80** ([95% IC: 0,47;1,36], $p < 0,415$) demuestra que los AM60+ con una circunferencia de cintura mayor de 90 cms en hombres o mayor de 80 cms en mujeres, se asocian con un menor riesgo de padecer DCL, en comparación con aquellos sujetos de la misma edad, que no presentan esta condición.

4.2 Asociación DCL y Trastornos Metabólicos: enfoque de género

4.2.1 Género Masculino:

La Tabla 6, muestra los OR, IC (95%) y valores de p, de los modelos de regresión logística de cada uno de los trastornos metabólicos estudiados, en sujetos de la muestra pertenecientes al género masculino.

Tabla 6: OR, IC (95%), valor de p en modelos trastornos metabólicos en hombres

trastorno metabólico	N° obs.	OR	IC (95%)	P> z
Síndrome Metabólico	618	0,77	[0,43 ; 1,37]	0,372
Prediabetes	488	0,84	[0,41 ; 1,72]	0,626
Diabetes Mellitus tipo 2	618	0,95	[0,50 ; 1,80]	0,873
Obesidad Abdominal	616	0,78	[0,40 ; 1,53]	0,468

En sujetos AM60+ del género masculino, después de controlar por las variables de ajuste, los modelos muestran que, en los 4 trastornos metabólicos analizados, los sujetos que padecen el trastorno, presentan un menor riesgo de padecer DCL, en comparación con sujetos mayores de 60 años de edad que no presentaron estos trastornos metabólicos. Sin embargo, esta asociación no es estadísticamente significativa en ninguno de los 4 modelos.

Respecto a los modelos de cada uno de los componentes del síndrome metabólico, en ninguno de ellos se demostró una asociación estadísticamente significativa con DCL. No obstante, los AM60+ hombres, que presentaron niveles de colesterol hdl y glicemia elevados, tuvieron un mayor riesgo de presentar DCL en comparación a sus pares que no presentaron el trastorno. La asociación inversa, es decir, tuvieron un menor riesgo de padecer DCL, los AM60+ hombres, que presentaron hipertensión arterial, circunferencia abdominal aumentada o nivel de triglicéridos elevados, en comparación a sus pares sin el trastorno (datos no mostrados).

4.2.2 Género Femenino:

La Tabla 7, muestra los OR, IC (95%) y valores de p, de los modelos de regresión logística de cada uno de los trastornos metabólicos, en sujetos de la muestra pertenecientes al género femenino.

Después de controlar por las variables de ajuste, con excepción del modelo de prediabetes, los restantes 3 modelos muestran que las mujeres que padecen el trastorno, presentan un menor riesgo de padecer DCL, en comparación con sujetos AM60+ mujeres, que no presentaron estos trastornos metabólicos. En el modelo de las mujeres con prediabetes, estas presentaron un mayor riesgo de padecer DCL en comparación con aquellas mujeres, que no presentaron la condición. Sin embargo, en ninguno de los 4 modelos, estas asociaciones fueron estadísticamente significativas.

El análisis de los componentes del síndrome metabólico en mujeres, demostró una asociación estadísticamente significativa entre DCL y el nivel de glicemia. Un **OR: 1,79** ([95% IC: 1,09;2,95], $p < 0,022$) demuestra que AM60+ mujeres, con un nivel de glicemia ≥ 100 mg/dl o diabéticas en tratamiento, se asocian con un mayor riesgo de padecer DCL, en comparación con aquellos sujetos del mismo género y grupo etario, que no presentan alterados sus niveles de glicemia.

Tabla 7: OR, IC (95%), valor de p en modelos trastornos metabólicos en mujeres

trastorno metabólico	Nº obs.	OR	IC (95%)	P> z
Síndrome Metabólico	1.082	0,69	[0,40 ; 1,18]	0,172
Prediabetes	842	1,58	[0,86 ; 2,89]	0,140
Diabetes Mellitus tipo 2	1.082	0,92	[0,54 ; 1,57]	0,751
Obesidad Abdominal	1.079	0,61	[0,31 ; 1,22]	0,163

4.3 Asociación Memoria de Evocación y Trastornos Metabólicos:

En la muestra global, el 14% de los AM60+ presentaron déficit en la memoria de evocación, y de estos, el 48% presentó DCL. Después de controlar por las variables de ajuste, y con excepción del síndrome metabólico, los modelos de las 3 condiciones metabólicas restantes, presentaron un mayor riesgo de DCL en comparación con aquellos sujetos AM60+ que no presentaron dichos trastornos metabólicos. No obstante, ninguno de los modelos, mostró una asociación estadísticamente significativa (ver Tabla 8).

Tabla 8: OR, IC (95%), valor de p en modelos memoria de evocación y trastornos metabólicos

trastorno metabólico	Nº obs.	OR	IC (95%)	P> z
Síndrome Metabólico	1.700	0,85	[0,62 ; 1,15]	0,292
Prediabetes	1.330	1,09	[0,74 ; 1,59]	0,675
Diabetes Mellitus tipo 2	1.700	1,11	[0,80 ; 1,53]	0,526
Obesidad Abdominal	1.695	1,06	[0,68 ; 1,68]	0,790

Respecto a los modelos de los componentes del síndrome metabólico, sólo el nivel de glicemia mostró una asociación estadísticamente significativa con déficit en la memoria de evocación. Un **OR: 1,36** ([95% IC: 1,00;1,85], $p < 0,05$) demuestra que los AM60+ con un nivel de glicemia ≥ 100 mg/dl o diabéticos en tratamiento, se asocian con un mayor riesgo de tener déficit de memoria de evocación, en comparación con aquellos sujetos del mismo grupo etario, que no presentaron alterados sus niveles de glicemia.

Desde la perspectiva de género, los modelos de memoria de evocación y trastornos metabólicos, no presentaron asociaciones estadísticamente significativas, en ninguno de los dos géneros.

4.4 Asociación Memoria de Fijación y Trastornos Metabólicos:

En la muestra global, sólo 2% de los AM60+ presentaron déficit en la memoria de fijación, y de estos, el 88% presentó DCL. Después de controlar por las variables de ajuste, los modelos de las 4 condiciones metabólicas, presentaron un menor riesgo de déficit de memoria de fijación en comparación con aquellos sujetos AM60+ que no presentaron dichos trastornos metabólicos. Sin embargo, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativa. (ver Tabla 9).

Tabla 9: OR, IC (95%), valor de p en modelos memoria de fijación y trastornos metabólicos

trastorno metabólico	N° obs.	OR	IC (95%)	P> z
Síndrome Metabólico	1.700	0,70	[0,30 ; 1,62]	0,407
Prediabetes	1.330	0,71	[0,21 ; 2,39]	0,576
Diabetes Mellitus tipo 2	1.700	0,98	[0,39 ; 2,44]	0,963
Obesidad Abdominal	1.695	0,60	[0,21; 1,69]	0,334

Respecto a los modelos de cada uno de los componentes del síndrome metabólico, ninguno de ellos mostró una asociación estadísticamente significativa, con déficit en la memoria de fijación. Resultados similares fueron observado en los modelos de ambos géneros.

5. Discusión-Conclusiones

Para el año 2025, se estima que más de 250.000 de personas mayores de 65 años de edad, en Chile, padecerán demencia. Ese mismo año, casi 400.000 AM60+ presentarían deterioro cognitivo leve (DCL). Esta situación, impactará significativamente no sólo a las personas que padecerán esas condiciones, sino también a sus cuidadores, familias, la sostenibilidad financiera del sistema de salud y a la sociedad en su conjunto.

En este estudio, la prevalencia de DCL en AM60+ fue de 10% y casi se duplica en AM80+. La prevalencia de DCL, fue mayor en hombres que en mujeres. Esta cifra de prevalencia es ligeramente menor a la comunicada en la ENS2009-10(10,4%) y en la cual, la prevalencia en mujeres fue superior que en los hombres. Estas diferencias, se deberían a la exclusión en la muestra de este estudio, de casos con "sospecha de demencia" (50 casos) y entre los cuales el 74% fueron mujeres.

Al no disponer de un tratamiento efectivo para el deterioro cognitivo o la demencia, los esfuerzos epidemiológicos han sido orientados a la identificación de factores de riesgo de estas entidades, con el propósito de que intervenciones oportunas y adecuadas en su tratamiento y control, puedan evitar o al menos posponer, la aparición de DCL y su progresión a demencia. La edad, sexo y un bajo nivel de educación, son reconocidos factores de riesgo de demencia. Por otra parte, recientes revisiones sistémicas de factores de riesgo modificables, de la progresión de DCL a demencia, identifica a la diabetes mellitus y prediabetes y síndrome metabólico como importantes predictores [30,33]. Sin embargo, los resultados durante la última década, son controversiales y la explicación se atribuye a diferencias metodológicas y/o las definiciones operacionales usadas en los distintos estudios [30-45].

Evidencia internacional sobre la asociación entre SMet y DCL, es limitada y no concluyente. En general no se ha encontrado asociación significativa del SMet con DCL [44,45,57,58]. Este estudio demuestra que los AM60+ con SMet, presentan un menor riesgo de padecer DCL en la muestra global y en ambos géneros. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa. La falta de poder estadístico del estudio, podría ser explicada por el tamaño de la muestra. Un estudio prospectivo en sujetos AM55+ en Singapur, seguidos por 6 años, demostró que los sujetos con SMet presentaron 1,5 veces más riesgo de desarrollar DCL [31]. Los mismos autores, en estudio de caso-control previo, mostraron una asociación entre Smet y DCL-amnésico [59].

El análisis individual de los componentes del SMet en la muestra global y en las mujeres, demostró una asociación positiva y significativa entre el nivel de glicemia y el DCL. Este resultado, concuerda con lo comunicado por Watts et col (2013), que menciona que la hiperglicemia es el componente de SMet, que se asocia fuertemente con deterioro de las funciones de memoria verbal y atención. Por su parte, Solfrizzi et col (2011) señala que pacientes con SMet y niveles elevados de glicemia se asocian con una tasa incidencia de DCL de 20,1 x1.000 pers/año y una tasa de incidencia de progresión a demencia de 14,6 x1.000 pers/año. Sin embargo, Watts et col (2013) añade que los componentes individuales de SMet, no debieran ser analizados aisladamente, debido a posibles interacciones con el estado de portador –genético- de apolipoproteína E (APOE) [37].

Los modelos de los otros componentes de SMet, no mostraron asociaciones estadísticamente significativas, en la muestra global ni en ambos géneros. Sin embargo, un reciente estudio en USA, sugiere que adultos mayores de 50 años de edad hipertensos, que a través de los años logran niveles de control de la presión sistólica por debajo de 120 mm Hg, reducen significativamente el riesgo de deterioro cognitivo leve [60].

Es bien conocido que la diabetes mellitus es un factor de riesgo relevante de deterioro cognitivo y demencia [30,31,35,61,62]. No obstante, resultados de este estudio, demuestran que los AM60+ con diabetes mellitus tipo 2, presentaron un menor riesgo de padecer DCL en la muestra global y en ambos géneros, pero, esta asociación no fue estadísticamente significativa. Una posible explicación de este hallazgo, puede ser el hecho que el 71 % de los diabéticos de la muestra, se encuentran en tratamiento con hipoglicemiantes, y existe evidencia que señala que el uso de este tipo de medicamentos, se asocia con un menor riesgo de desarrollar demencia [30]. En la muestra, sólo el 8,6% de los pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglicemiantes presentaron DCL, mientras que, el 13% de los diabéticos sin tratamiento con hipoglicemiantes, presentaron DCL.

Respecto a la prediabetes, esta condición presentó una prevalencia de 28% en la muestra de AM60+ en la ENS2016-17, cifra inferior al 35% observado en UK y USA y al 50% en China [30]. Los resultados de este estudio sugieren que sujetos con prediabetes, tendrían un mayor riesgo de padecer DCL, tanto, en la muestra global como en mujeres. Lo contrario se observó en los hombres. Sin embargo, en ninguno de estos modelos, la asociación fue estadísticamente significativa.

En estudios poblacionales, el sobrepeso y la obesidad tendrían una asociación positiva con el riesgo de demencia [30,31,38, 63]. El estudio longitudinal de Singapur, demostró que los sujetos con obesidad central presentaron 1,4 veces más riesgo de desarrollar DCL y 3 veces más, de progresar a demencia [31]. Los resultados de este estudio señalan que sujetos con obesidad abdominal, tendrían un menor riesgo de padecer DCL, tanto, en la muestra global como en ambos géneros. Sin embargo, el riesgo sería menor en las mujeres que en los hombres. En ninguno de estos modelos, la asociación fue estadísticamente significativa.

Los modelos de dislipidemias, demostraron un menor riesgo de padecer DCL en AM60+, pero estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados, concuerdan con estudios que señalan que niveles elevados de colesterol no aumentarían el riesgo de demencia, en las personas mayores, pero si en personas de edad media [30].

Algunas limitaciones de este estudio deben ser mencionadas. Primero, este es un estudio transversal, con un número relativamente pequeño de participantes de una muestra de una encuesta poblacional. Segundo, y aunque se aplicaron los criterios de Petersen para precisar la condición de DCL, los datos usados para definir operacionalmente esta condición, se obtienen desde un cuestionario de tamizaje y no de un diagnóstico clínico. Tercero, con

excepción del SMet, en que se disponen de mediciones objetivas, los otros trastornos metabólicos estudiados fueron inferidos desde el auto-reporte de enfermedad señalados por los participantes y/o sus acompañantes. Por todo lo anterior, y pese haberse demostrado el sentido –mayor o menor riesgo- de la asociación entre los trastornos metabólicos y DCL, no se pudo demostrar una asociación significativa entre DCL y estos trastornos, debido tal vez, al insuficiente poder estadístico de los modelos.

Si el déficit en la memoria de fijación, se considera como un signo prodrómico de Enfermedad de Alzheimer, los trastornos metabólicos estudiados, no representarían ser factores de riesgo de este tipo de demencia. Sin embargo, y con excepción del SMet, los restantes trastornos metabólicos, aunque no de manera significativa, serían factores de riesgo del déficit en la memoria de evocación, característico del deterioro cognitivo propio del envejecimiento normal.

En conclusión, y aunque sin significación estadística, los hallazgos de este estudio, sugieren que el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad central, no serían factores de riesgo de DCL, en la muestra global ni en ambos géneros. Por otra parte, la prediabetes sería un factor de riesgo de DCL, en la muestra global y mujeres. Además, y consistente con lo anterior, el nivel de glicemia, como componente del SMet, mostró una asociación significativa y positiva con DCL, en la muestra global y mujeres.

Estos resultados, sugieren la necesidad de reforzar estrategias de prevención de diabetes mellitus tipo 2 en grupos de riesgos, y de esta manera, poder prevenir la aparición del deterioro cognitivo en personas mayores. Sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tienen 60% más riesgo de presentar DCL [35] y en ellos la demencia comenzaría en promedio, 2-3 años antes que sujetos comparables, sin esta condición [30].

Se necesitan estudios longitudinales, de carácter clínico más que poblacionales, para una mejor comprensión de la relación entre estos trastornos metabólicos y la incidencia de DCL y su progresión a demencia. Además, y desde una perspectiva de la prevención de la ocurrencia de los trastornos metabólicos como factores de riesgo del DCL, se necesitan investigaciones para verificar si las intervenciones nutricionales y/o la actividad física que promueven estilos de vida saludables, pueden jugar un rol protector que evite o posponga el deterioro cognitivo en las personas mayores.

6. Referencias

- 1.-Población total por sexo y área urbana-rural, según edad simple. Resultados definitivos Censo 2017.
<https://resultados.censo2017.cl/Home/Download>
- 2.- Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo. 1950-2100. CELADE - División de Población de la CEPAL. Revisión 2017.
- 3.-World Health Organization (2018).Towards a dementia plan: a WHO guide. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/272642>.
- 4.-Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *The Lancet Neurology*. 2009; 8(12):1082±3. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70298-4 PMID: 19909903.
- 5.-Prince M, Wimo A, G M., Gemma-Claire A, Yu-Tzu W, Prina M. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International (ADI), 2015.
- 6.-The top 10 causes of death. World Health Organization. Mayo 2018.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- 7.-Prince M, Prina M, Guerchet M: World Alzheimer Report 2013. Journey of Caring: An analysis of Long-Term Care for Dementia. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2013.
- 8.-Slachevsky, A., Arriagada, P., Maturana, J., & Rojas, R. (2012). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias en Chile: Propuesta de un Plan Nacional de Alzheimer y otras demencias. Chile: Corporación Profesional de Alzheimer y otras demencias (Coprada); Sociedad de Neurología, Neuropsicología y Neurocirugía de Chile (Sonepsyn).
- 9.-Hojman DA, Duarte F, Ruiz-Tagle J, Budnich M, Delgado C, Slachevsky A (2017) The cost of dementia in an unequal country: The case of Chile. *PLoS ONE* 12(3): e0172204. doi:10.1371/ journal. pone.0172204.
- 10.-Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41:1006–9.
- 11.-Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O *et al*. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging.*Neurology* 2001; 57: 1655–62.
- 12.-Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS *et al*. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009; 66: 1447–55.
- 13.-Stephan BC, Savva GM, Brayne C *et al*. Optimizing mild cognitive impairment for discriminating dementia risk in the general older population. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18:662–73.
- 14.-Kral, V.A. (1962). Senescent forgetfulness, benign and malignment. *Journal of Canadian Medicine Association*. Vol. 86, 257-260.

- 15.-Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. *Developmental Neuropsychology* 1986; 2:261-76.
- 16.-Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, de Leon MJ. Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective *International Psychogeriatrics* (2008), 20:1, 18-31.
- 17.-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- 18.-Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly, *Arch Neurol* 1995; 52:512-9.
- 19.-Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb LJ, Belanger AJ *et al.* The "prodromal phase" of probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52:485-90.
- 20.-Petersen R, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment, clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-8.
- 21.-Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C *et al.* Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med* 2014; 275: 214-228.
- 22.-Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. and Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- 23.-Winblad, B. *et al.* (2004). Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240-246.
- 24.-Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease: a more useful concept than mild cognitive impairment?. *Current Opinion in Neurology* 2000, 13:367-369.
- 25.-Mild Cognitive Impairment (MCI). Alzheimer's Association UK, August 2015. <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/types-dementia/mild-cognitive-impairment-mci>.
- 26.-Mild Cognitive Impairment. UCI MIND, 2015. <http://www.mind.uci.edu/dementia/mild-cognitive-impairment/>.
- 27.-Mild Cognitive Impairment (MCI). Alzheimer's Society of Canada. September 2018. <https://alzheimer.ca/en/Home/About-dementia/Dementias/Mild-Cognitive-Impairment>.
- 28.-Ronald C. Petersen (ed): Mild cognitive impairment (aging to Alzheimer's disease). New York: Oxford Univ Press, 2003.
- 29.-Bruscoli, M. and Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, 16, 129-140.
- 30.-Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018 Nov;53(11):1149-1160.

- 31.-Tze Pin Ng, Liang Feng, Ma Shwe Zin Nyunt, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol.* 2016 Apr;73(4):456-63.
- 32.-Exalto LG, van der Flier WM, van Boheemen CJM, Kappelle LJ, Vrenken H, Teunissen C, Koene T, Scheltens P, Biessels GJ. The metabolic syndrome in a memory clinic population: relation with clinical profile and prognosis. *J Neurol Sci.* 2015 Apr 15;351(1-2):18-23.
- 33.-Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2015 Apr;172(4):323-34.
- 34.-Aslan AK, Starr JM, Pattie A, Deary I. Cognitive consequences of overweight and obesity in the ninth decade of life? *Age Ageing.* 2015 Jan;44(1):59-65.
- 35.-Lee YJ, Kang HM, Kim NK, Yang JY, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim DJ. Factors associated for mild cognitive impairment in older korean adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2014 Apr;38(2):150-7.
- 36.-Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013, Nov. (Evidence Syntheses, No. 107.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174643/>.
- 37.-Watts AS, Loskutova N, Burns JM, Johnson DK. Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer's disease and healthy older adults. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(2):253-65. doi: 10.3233/JAD-121168.
- 38.-Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-Gallego J, Bermejo-Pareja F. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES). *Eur J Neurol.* 2013 Jun;20(6):899-906, e76-7.
- 39.-Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E et al (2005) Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *Br Med J* 330:1360-1362. <https://doi.org/10.1136/bmj.38446.46623.8.E0>.
- 40.-Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, Araki A, Sakurai T, Iijima K, Ohashi Y, Ito H; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: baseline data analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Apr;12 Suppl 1:103-9.
- 41.-Forti P, Pisacane N, Rietti E, Lucicesare A, Olivelli V, Mariani E, Mecocci P, Ravaglia G. Metabolic syndrome and risk of dementia in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Mar;58(3):487-92.
- 42.-Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Foster JK, Almeida OP, Davis TM. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia.* 2008 Feb;51(2):241-8.
- 43.-Gatto NM, Henderson VW, St John JA, McCleary C, Hodis HN, Mack WJ. Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2008 Sep;15(5):627-41.

- 44.-Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2007 May;55(5):758-62.
- 45.-Atti AR, Valente S, Iodice A, Caramella I, Ferrari B, Albert U, Mandelli L, De Ronchi D, Metabolic Syndrome (MetS), Mild Cognitive Impairment (MCI) and Dementia: a meta-analysis of longitudinal studies, *The American Journal of Geriatric Psychiatry* (2019).
- 46.-Servicio Nacional del Adulto Mayor (2010): Estudio Nacional de la Dependencia en las Personas Mayores.
<http://www.senama.cl/filesapp/Estudio%20Nacional%20de%20Dependencia%20en%20las%20Personas%20Mayores.pdf>.
- 47.-González H, Jorge, Galdames C, Daniel, & Oporto S, Sabrina. (2005). Perfiles diagnósticos y epidemiológicos en una Unidad de Memoria. *Revista médica de Chile, 133(7)*, 789-794. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000700006>.
- 48.-Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Departamento de Epidemiología División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública. 2017.
- 49.-Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.*1975; 12:189-198.
- 50.-González-Hernández J., Aguilar L., Oporto S., Araneda L., Vásquez m., von Bernhardt R. Normalización del "Mini-Mental State Examination" según edad y educación, para la población de Santiago de Chile. *Revista Memoriza.com* 2009; 3:23-34.
- 51.-Quiroga P., Albala C., Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 467-478.
- 52.-Icaza, MG, Albala C. Mini-mental State Examination (MMSE): el estudio de demencias en Chile: análisis estadístico. *Investigaciones en Salud. Documentos Técnicos. OPS/OMS*, abril 1999.
- 53.-Manual de Aplicación del Examen de Medicina Preventiva del Adulto Mayor. Programa de Salud del Adulto Mayor División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaria de Salud Pública. Ministerio de Salud. Chile.
<http://web.minsal.cl/portal/url/item/ab1f81f43ef0c2a6e04001011e011907.pdf>.
- 54.-Cancino M, Rehbein L. (2016). Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Terapia psicológica, 34(3)*, 183-189.
- 55.-Allison, P.D. *Logistic Regression Using the SAS System: Theory and Application, Cary, NC: SAS Institute Inc.*1999.
- 56.-Odds-Ratio:
<http://es.slideshare.net/omargp100/odds-ratio-27849262>.
- 57.-V. Solfrizzi *et al.*, "Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging," *Neurobiol. Aging*, vol. 32, no. 11, pp. 1932-1941, Nov. 2011.

- 58.-Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Metabolic syndrome, inflammation, and nonamnesic mild cognitive impairment in older persons: a population-based study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(1):11-18.
- 59.-Feng L, ChongMS, LimWS, et al. Metabolic syndrome and amnesic mild cognitive impairment: Singapore Longitudinal Ageing Study-2 findings. *J Alzheimers Dis.* 2013;34(3):649-657.
- 60.-The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(6):553-561. doi:10.1001/jama.2018.21442
- 61.-E. W. Gregg *et al.*, "Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group," *Arch. Intern. Med.*, vol. 160, no. 2, pp. 174-180, Jan. 2000.
- 62.-A. M. Kanaya, E. Barrett-Connor, G. Gildengorin, and K. Yaffe, "Change in Cognitive Function by Glucose Tolerance Status in Older Adults: A 4-Year Prospective Study of the Rancho Bernardo Study Cohort," *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, no. 12, p. 1327, jun. 2004.
- 63.-L. A. Profenno, A. P. Porsteinsson, and S. V. Faraone, "Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders," *Biol. Psychiatry*, vol. 67, no. 6, pp. 505-512, Mar. 2010.