



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Estudio de enfermedades crónicas de salud y funcionamiento en personas de mediana edad y mayores desde una perspectiva epidemiológica

Ivet Bayés Marín



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Memoria de la tesis doctoral:

**Estudio de enfermedades crónicas de salud y funcionamiento en personas de
mediana edad y mayores desde una perspectiva epidemiológica**

Tesis presentada por:

Ivet Bayés Marín

Para obtener el título de doctora por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Beatriz Olaya Guzmán y Josep Maria Haro Abad

Programa de Doctorado:

Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Marzo, 2021

Un viaje de diez mil kilómetros empieza por un solo paso.

Proverbio chino

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Josep Maria Haro la gran oportunidad que me brindó al confiar en mí para formar parte de un proyecto tan potente como lo es el ATHLOS, por abrirme las puertas a su grupo de investigación y desarrollar mi tesis doctoral en él. Ésta ha sido una etapa plagada de aprendizajes y retos, en la que he disfrutado enormemente. Quiero agradecer, tanto al Dr. Josep Maria Haro como a la Dra. Beatriz Olaya, el tiempo invertido y sus continuas lecciones en la elaboración de la tesis.

Quiero dar un enorme gracias a mis compañeros/as de Recerca. Por su apoyo, por sus gestos sinceros y desinteresados, por los grandes momentos que hemos pasado juntos. Han sido un pilar fundamental en esta etapa. En especial quiero hacer mención a Laia Egea, por haber compartido conmigo esta travesía, por el tándem que hacíamos juntas y por la amistad que surgió de esta aventura profesional. A mis compañeros/as de desayunos, cafés y salidas “Extra-Parc”, por las conversaciones surrealistas, las risas y los grandes momentos que hemos compartido en este proceso: Blanca, Silvia, Marta, Regina, Anna(s), Raquel, (H)elena(s), Eli, Tere, Amanda, Sara(s), Fede, Aina, Lu, María, Ignacio, Stefanos y Christian. Gracias.

A Paula Cristóbal, por creer en mí y hacerme partícipe de MigraSalud, por darme la oportunidad de trabajar en equipo y seguir creciendo como investigadora. Por su humanidad y por ser mi referente.

A los estadísticos, Albert Sánchez y Daniel Fernández, por su infinita amabilidad, paciencia y buen hacer. Por el apoyo a tantos niveles que me han brindado a lo largo de este proceso y todo lo que he aprendido de estadística gracias a ellos.

A José de Dios, por su optimismo con las becas, su ayuda y buena disposición.

A todo el equipo que ha conformado el proyecto ATHLOS, por su esfuerzo y dedicación para crear esta magnífica base de datos.

Quiero dedicar también unas palabras a mis amigos, a todos aquellos que han estado presentes, con sus palabras de aliento cuando la meta se veía borrosa. Por recordarme que todo es posible y que este día, sin duda alguna, llegaría. A Anastasia por estar ahí siempre, por vivir esta tesis conmigo con sus altos y bajos. A Mire y Sergi, a las futuras doctoras Laia Egea, Anna Monistrol, Silvia Marcó y al Dr. Carles Vilaplana, por escuchar mis *podcasts* y enviarme otros todavía más largos y revitalizantes. A Álvaro, por celebrar cada paso y por hacerme reír constantemente. A la Dra. Teresa Torres, por sus mensajes de ánimo y por ayudarme tanto con la yincana administrativa.

Finalmente, pero no por ello menos importante, quiero dar las gracias a mi familia y a Lluís, por su apoyo incondicional, por su infinita paciencia, por su entusiasmo y fascinación en este proceso, por creer en el resultado de esta tesis en todo momento y celebrar eufóricamente cada pequeño gran logro.

Fuentes de financiación

La investigación que deriva en esta tesis ha sido financiada por el proyecto *Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies* (ATHLOS), de cinco años de duración. El proyecto ATHLOS ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea bajo el número de referencia 635316.

Esta tesis también está basada en el estudio COURAGE in Europe (posteriormente “Edad con Salud”), que contó con las siguientes fuentes de financiación: the European Community’s Seventh Framework Programme [número de referencia 223071-COURAGE Study]; el Instituto de Salud Carlos III-FIS [número de referencia N° PS09/00295, PS09/01845, PI12/01490, PI13/ 00059, PI16/00212 y PI16/01073]. Los proyectos PI12/01490, PI13/00059, PI16/00212 y PI16/01073 fueron cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) “Una manera de hacer Europa” y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III.

Ivet Bayés Marín recibió soporte económico en la etapa final de la tesis doctoral mediante las ayudas de finalización de los estudios de doctorado para el programa de Medicina e Investigación Traslacional de la facultad de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Contribución de la doctoranda en los proyectos del grupo de investigación

La doctoranda ha participado activamente, desde Septiembre de 2016, en diferentes proyectos del grupo de investigación “Epidemiología de los trastornos mentales y del envejecimiento” del Parc Sanitari Sant Joan de Déu (Investigadores principales: Josep Maria Haro Abad y Ai Koyanagi), ejecutando tareas de investigación de diversa índole que han promovido su aprendizaje en este área.

Concretamente, su actividad principal se ha desarrollado en el proceso de construcción de la base de datos armonizada del proyecto ATHLOS. Específicamente, las tareas que ha llevado a cabo han consistido en: la búsqueda de información pertinente de cada variable propuesta, en los cuestionarios, libros de codificación y bases de datos originales; la toma de decisiones en cuanto a la comparabilidad y viabilidad de cada variable basada en las directrices de *Maelstrom Research* y en la bibliografía; la construcción de los algoritmos de armonización; la revisión activa de las variables realizadas por otros colaboradores del proyecto; y la búsqueda de errores y valores anómalos en las variables ya programadas.

Además de su contribución en la creación de la base de datos armonizada, en la cual se basa parte de esta tesis doctoral, ha estado involucrada en otras tareas del proyecto, como la realización de actividades formativas, la participación activa en las reuniones del proyecto, las entrevistas formuladas a los expertos en la temática del envejecimiento saludable, la diseminación de resultados y la participación en otros artículos científicos del grupo de investigación (Anexo 3).

Paralelamente, ha estado involucrada en otros proyectos del grupo de investigación (Trayectorias de salud mental, física y funcionamiento: evaluación de una cohorte española poblacional adulta (PI16/01073), Trastornos Mentales en Población Inmigrante y Refugiada: Prevalencia, factores Asociados y Tratamiento Recibido (II IN 170717 EN 162 FA 01), Estudio Bienestar y Salud Postmigración: Detección Necesidades Psicosociales y Sanitarias (II IN 180803 EN 162 FA 01), Buenas Prácticas para el Bienestar y la Salud en el Proceso Migratorio: Estrés y Discriminación percibida (II IN 190517 EN 162 FA 01), Impacto del racismo, discriminación y xenofobia en la integración y la salud mediante nuevas tecnologías (II IN 200803 EN 162 FA 01)), dando soporte técnico y participando en el trabajo de campo; y ha sido la encargada de gestionar el Banco de Instrumentos en Salud Mental y Discapacidad de CIBERSAM.

Comunicaciones orales y divulgación científica de la tesis doctoral

Bayes-Marin, I., Olaya, B., Sanchez-Niubo, A., Haro, J. M. (21 de febrero de 2019) **Patrones de multimorbilidad en ocho regiones a nivel mundial: resultados de una gran cohorte armonizada** (comunicación oral). IV Jornada Científica BiblioPRO "El rol de los PROs en la evaluación de proveedores de servicios sanitarios". Madrid, España.

Bayes-Marin, I. (26 de septiembre de 2019). **Fases del proceso de armonización** (participativo - plenaria). X Workshop del Banco de Instrumentos de CIBERSAM. Consorcio Ciber para el área temática de salud mental (CIBERSAM). Sant Boi de Llobregat, Cataluña, España.

Bayes-Marin, I. (2018). [Entrevista con la investigadora del proyecto ATHLOS y trabajadora del Parc Sanitari Sant Joan de Déu](#). [En persona] Blog Negocios y Gestión de la Dependencia. Barcelona.

Descripción de la tesis

En el capítulo 1, se presenta un resumen de la bibliografía actual sobre aquellos conceptos que comprenden la tesis, como las enfermedades crónicas de salud, la multimorbilidad, la cognición, la mortalidad asociada a las enfermedades y el funcionamiento. En el capítulo 2 se describen las hipótesis y los objetivos de la tesis. El capítulo 3 está dividido en tres partes, que constituyen los métodos y los resultados de la tesis. En el primer artículo, se presentan los patrones de multimorbilidad y las variables asociadas a éstos en ocho regiones mundiales con diferentes niveles de ingresos. En el segundo artículo, se identifican trayectorias de cognición en una muestra representativa española, y se analiza la asociación de determinadas variables, como la presencia de enfermedades crónicas y estilos de vida, con las trayectorias identificadas. En el tercer artículo, se analiza el riesgo de mortalidad en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la mortalidad asociada a diferentes trayectorias de envejecimiento saludable y la interacción entre ambas variables en el riesgo de mortalidad. La tesis concluye con una discusión general y unas conclusiones presentadas en los capítulos 4 y 5, respectivamente. Finalmente, en los Anexos 1-5 se presentan las variables armonizadas en el proyecto ATHLOS, los estudios de ATHLOS incluidos en la tesis doctoral, otras publicaciones no incluidas en la tesis doctoral, las regiones mundiales según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, y los ítems de la escala de salud funcional, física y cognitiva del proyecto ATHLOS, respectivamente.

Índice de contenidos

Listado abreviaciones	1
RESUMEN GENERAL.....	4
Versión en Inglés	5
Versión en Español.....	11
CAPÍTULO 1. Introducción	17
1.1 Cambios demográficos e impacto de las enfermedades crónicas de salud.....	18
1.1.1 Tendencias de envejecimiento de la población.....	18
1.1.2 Impacto de las enfermedades crónicas de salud	20
1.2 Enfermedades crónicas y multimorbilidad	22
1.2.1 Conceptualización: comorbilidad y multimorbilidad	22
1.2.2 Interacción entre enfermedades comórbidas y patrones de multimorbilidad	25
1.2.2.1 Relación entre enfermedades comórbidas	25
1.2.2.1 Patrones de multimorbilidad	27
1.2.2.3 Limitaciones en los estudios sobre patrones de multimorbilidad	28
1.3 Factores de riesgo asociados a la multimorbilidad.....	29
1.4 Impacto de las enfermedades crónicas y la multimorbilidad en la cognición y en el funcionamiento de las personas	32
1.4.1 Cognición, enfermedades crónicas y multimorbilidad.....	32
1.4.2 Multimorbilidad y deterioro funcional.....	34
1.4.2.1 Indicadores de funcionamiento independiente o envejecimiento saludable	34
1.4.2.1 Mortalidad asociada a enfermedades crónicas	35
1.5 Justificación de la tesis	37
CAPÍTULO 2. Hipótesis y objetivos	39
Hipótesis	40
Objetivos	41
CAPÍTULO 3. Métodos y resultados	42
Multimorbidity patterns in low-middle and high income regions: a multiregion latent class analysis using ATHLOS harmonised cohorts	43
Trajectories of immediate and delayed verbal memory in the Spanish general population of middle-aged and older adults.....	57
Risk of all-cause mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease and the role of healthy ageing trajectories: A population-based study of middle-aged and older adults	78

CAPÍTULO 4. Discusión general.....	105
4.1 Patrones de multimorbilidad.....	106
4.1.1 Prevalencia de enfermedades no transmisibles y multimorbilidad en diferentes regiones mundiales.....	106
4.1.2 Patrones de multimorbilidad en diferentes regiones mundiales	108
4.1.3 Variables asociadas a los patrones de multimorbilidad	111
4.2 Trayectorias de cognición.....	113
4.2.1 Trayectorias de cognición	113
4.2.2 Variables asociadas a las trayectorias de cognición	114
4.3 Mortalidad en personas con EPOC y asociación con el envejecimiento saludable.....	118
4.3.1 Riesgo de mortalidad asociada a EPOC.....	118
4.3.2 Riesgo de mortalidad según estado de salud funcional, físico y cognitivo	118
4.3.3 Asociación entre la escala de salud funcional, física y cognitiva y el riesgo de mortalidad en personas con EPOC.....	120
4.3.4 Variables asociadas al riesgo de mortalidad	120
4.4 Implicaciones de los resultados de la tesis doctoral	122
4.5 Fortalezas y limitaciones	125
CAPÍTULO 5. Conclusiones	127
Referencias bibliográficas	130
ANEXO 1. El proyecto ATHLOS y variables armonizadas	148
ANEXO 2. Estudios de ATHLOS incluidos en la tesis doctoral.....	152
ANEXO 3. Otras publicaciones no incluidas en la tesis doctoral	154
ANEXO 4. Regiones mundiales, clasificación según la OMS	156
ANEXO 5. Ítems de la escala de salud funcional, física y cognitiva del proyecto ATHLOS	158

Listado abreviaciones

ATHLOS

The Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies

AIVD

Actividades instrumentales de la vida diaria

AVD

Actividades de la vida diaria

COURAGE

The Collaborative Research on Ageing in Europe

DCL

Deterioro cognitivo leve

ELSA

The English Longitudinal Study of Ageing

ENT

Enfermedades no transmisibles

EPOC

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GBD

Global Burden of Disease

IHME

Institute for Health Metrics and Evaluation

IMC

Índice de masa corporal

LCA

Análisis de clases latentes - *Latent class analysis*

LCGA

Análisis de crecimiento de clases latentes - *Latent class growth analysis*

MM

Multimorbilidad

OMS

Organización mundial de la salud

PIA

Países de ingresos altos

PIBM

Países de ingresos bajos y medianos

SAGE

WHO Study on global AGEing and adult health

SHARE

The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe

VIH-SIDA

Virus de inmunodeficiencia humana – Virus de inmunodeficiencia adquirida

WHS

World Health Statistics

Tesis en formato de compendio de artículos

La tesis consta de tres artículos:

Bayes-Marin, I., Sanchez-Niubo, A., Egea-Cortés, L., Nguyen, H., Prina, M., Fernández, D., Haro, J. M., & Olaya, B. Multimorbidity patterns in low-middle and high income regions: A multiregion latent class analysis using ATHLOS harmonised cohorts. *BMJ Open*. 2020; 10(7). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034441> IF:2,496 (Q2) Medicine, general & Internal.

Bayes-Marin, I., Fernández, D., Lara, E., Martín-María, N., Miret, M., Moreno-Agostino, D., Ayuso-Mateos, J. L., Sanchez-Niubo, A., Haro, J. M., & Olaya, B. Trajectories of immediate and delayed verbal memory in the Spanish general population of middle-aged and older adults. *Brain Sciences*. 2020; 10(4). <https://doi.org/10.3390/brainsci10040249> IF:3,332 (Q2) Neurosciences.

Bayes-Marin, I., Sanchez-Niubo, A., Fernández, D., Haro, J. M. & Olaya, B. Risk of all-cause mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease and the role of healthy ageing trajectories: A population-based study of middle-aged and older adults. (*Enviado para su publicación*)

RESUMEN GENERAL

Versión en Inglés

Background

According to projections of the World Health Organisation (WHO), the population of people older than 60 years is expected to reach two billion by 2050. Increased life expectancy often translates into more years lived with any disability due to the higher prevalence of chronic health conditions. These are the main health burden in high-income countries (HICs), although this phenomenon is also occurring in low- and middle-income countries (LMICs), where health systems remain focused on the treatment and management of acute illnesses. Increased life expectancy, together with changes in lifestyles or environmental exposures have contributed to increase the prevalence of chronic health conditions.

Multimorbidity (MM), i.e. the co-occurrence of two or more diseases in the same person, is increasingly common and has multiple consequences. On the one hand, it entails difficulties in therapeutic management, as it is necessary to consider the pharmacological interactions and indications between the different treatments, and implies more resources to provide patient care and proper coordination between devices. On the other hand, there may be a decrease in productivity due to continuous sick leave, as well as early retirement. All this have an impact not only on health, but also on the quality of life and functioning of the person. Therefore, a better understanding of how diseases are grouped into MM patterns, and the variables associated with them, would enable us to provide care not only focused on chronic health condition separately, but as a whole.

Furthermore, physical and cognitive functioning are interrelated, as the physical limitations and deterioration of a person's cognitive status as a consequence of MM have an impact on the course and treatment of diseases, which aggravates and increases the risk of MM. It is therefore essential to take into account the functional status of the person in interaction with chronic health conditions and cognitive difficulties, promoting healthy ageing. Moreover, there are differences in the prevalence of certain diseases among world regions, as well as in the mortality associated with them. Therefore, further research is needed to characterise MM patterns, the relationship between cognitive impairment and MM, functional status and mortality risk associated with chronic health conditions.

The objectives of this thesis are:

1. To identify patterns of MM in different world regions, (considered HICs or LMICs) and to analyse whether there are differences in these regions in terms of these patterns.
2. To Identify variables that act as modifiable (e.g. tobacco use, physical exercise) and non-modifiable (e.g. gender, educational level) risk factors associated with patterns of MM.
3. To identify different trajectories of cognition (according to immediate and delayed verbal memory scores) in a representative Spanish sample of middle-aged and older people over 7 years.
4. To determine whether the presence of chronic cardiovascular conditions is associated with trajectories of cognition characterised by poorer cognition and/or more accelerated cognitive decline.
5. To identify risk or protective variables related to different trajectories of cognition.

6. To determine the risk of mortality in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
7. To identify the mortality risk according to scores on the healthy ageing scale.
8. To determine whether the risk of mortality associated with the presence of COPD in the general population differs by the healthy ageing scale score.

Methods

This thesis analyses data from different population-based cohort studies on ageing: Collaborative Research on Ageing in Europe (COURAGE), English Longitudinal Study of Ageing (ELSA), WHO Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE) and Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). These studies are part of the Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies (ATHLOS) project, which generated a large harmonised database. The analyses included a total of 73,229 individuals aged 50 years and older, from 16 countries classified according to income level as: LMICs and HICs.

The diagnosis of chronic health conditions (diabetes, hypertension, asthma, COPD, joint disorders, angina pectoris, myocardial infarction, stroke) was based on self-reported medical diagnosis. Depressive symptoms were assessed using different standardised tools: the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) in COURAGE and SAGE, the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in ELSA, and the EURO-D in SHARE. A dichotomous variable (yes/no) was constructed from the suggested cut-off points for each tool and population. MM was defined as the presence of two or more chronic health conditions and/or depression. Immediate and delayed verbal memory was assessed by recall of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) 10-word list. Health status was analysed using the healthy ageing scale developed by the ATHLOS project, constructed on the basis of 39 items on intrinsic capacity and functional ability.

Using the harmonised databases of the SAGE, ELSA and SHARE studies, latent class analysis (LCA) was used to identify patterns of MM in different world regions (Africa, China, India, England, Northern Europe, Southern Europe and Western Europe) according to income level. Multinomial logistic regression models were run to assess the association between the identified latent classes of MM and different variables (feelings of loneliness, smoking, vigorous physical exercise, limitations in activities of daily living, health status and cognitive functioning variables). Analyses were conducted separately in two age groups (50-64 and 65+).

Based on the original data from the COURAGE study, taking into account the Spanish population, a latent class growth analysis (LCGA) was performed to find verbal memory trajectories (immediate and delayed) over a 7-year follow-up period. To assess differences between trajectories, Chi-square tests were used for categorical variables: sex, marital status, educational level, working, household income quintiles, urban or rural setting; prevalence of medical health conditions in diabetes, hypertension, asthma, COPD, arthritis, angina pectoris, stroke and depression; and smoking, alcohol consumption, and physical activity level. Kruskal-Wallis was used for the continuous variables: age, number of diseases, disability, quality of life, verbal memory. Analyses were carried out in two age groups (50-64 and 65+) and immediate and delayed verbal memory, separately.

Finally, using the original SHARE study database, LCGA was used to identify trajectories based on the healthy ageing scale scores. To explore associations between COPD diagnosis and mortality risk, trajectories of healthy ageing and mortality risk, and the interaction of COPD diagnosis with trajectories in mortality risk, Aalen additive hazard models were used with age as the time variable. Regression models were adjusted for sex, age, educational level, income level, marital status, region, vigorous physical exercise, tobacco use, diagnosis of other chronic health conditions, and depression. Separated models were run on three birth cohorts: born before or in 1935, born between 1936 and 1945, and born after 1945.

Results

Three latent MM classes were identified: "cardio-metabolic" (C-M), comprising 8.93% of participants in the sub-sample of participants aged 50-64 years, and 27.22% in the sub-sample of participants aged 65 years and older; "respiratory-mental-articular" (R-M-A) (3.91% and 5.27%); and "healthy" (87.16% and 67.51%, respectively). The former showed higher proportions of diabetes, hypertension, myocardial infarction - angina pectoris and stroke; the latter of joint disorders, asthma, COPD and depression; and the "healthy" class was characterised by lower a prevalence of diseases.

The same latent MM classes were identified in the different regions studied, although differences were found in the proportions among regions. The "C-M" class was highest in Russia (50-64: 18.8%, CI=17.1-20.6; 65+: 48.3%, CI=46.1-50.6) compared to other regions, the "R-M-A" class had a higher proportion in England in the 50-64 years sub-sample (5.1%, CI=4.5-5.7), while the "healthy" class was highest in Africa, China and India, in both age groups. Being male, having higher education, a higher income level and engaging in vigorous physical exercise were protective for being classified into the two MM classes in both age groups. In contrast, smoking was a risk factor only for people in the "R-M-A" class (50-64: RRR=1.5, 95%CI=1.2-1.7; 65+: RRR=1.8, 95%CI=1.5-2.0).

In relation to verbal memory trajectories, four and three distinct trajectories were identified in terms of impairment rates in the 50-64 and 65+ sub-samples, respectively. Regarding immediate verbal memory, the following groups were found: "very low/decline" (6.3%), "low/stable" (38.2%), "medium/slow decline" (43.4%) and "high/slow decline" (12.2%) in the middle-aged group; and "low/decline" (20.4%), "medium/slow decline" (60.4%) and "high/slow decline" (19.2%) in the sub-sample of the 65+. In contrast, more differentiated trajectories were identified in delayed verbal memory, such as: "very low/decline" (12.4%), "low/stable" (51.4%), "medium/accelerated decline" (24.7%) and "high/slow increase" (11.4%) in the 50-64 age group; and "low/slow decline" (34.4%), "medium/decline" (52.7%) and "high/slow decline" (12.9%) in the 65+ age group.

In general, those trajectories characterised by low initial performance and a higher rate of deterioration ("very low/decline" and "low/decline"), were associated with older age (50-64: 58.41 [IQR=61.5-55.5], $p<0.001$; 65+: 76.10 [IQR=79.3-73.0], $p<0.001$) and educational level below primary education (50-64: 48.4%, $p<0.001$; 65+: 67.8%, $p<0.001$). In the middle-aged sub-sample, these same trajectories of poorer functioning were associated with a higher number of diseases (1.52 (SD=1.23), $p<0.001$), as well as a higher prevalence of diabetes (22.6%, $p<0.001$), arthritis (29.0%, $p=0.001$), stroke (9.7%, $p=0.037$) and depression (25.8%, $p=0.002$). These associations

were maintained only for diabetes (32.2%, $p=0.007$) and arthritis (44.8%, $p=0.031$) for those aged 65 years and older. These trajectories were also associated with greater disability (12.72 (SD=19.12), $p<0.001$; 24.10 (SD=22.27), $p<0.001$), poorer quality of life (63.34 (SD=17.34), $p<0.001$; 66.15 (SD=13.66), $p<0.001$) and low level of physical activity (48.4%, $p<0.001$; 41.5%, $p=0.004$), in both age groups. Tobacco and alcohol consumption was only significant in the sub-sample of the 65+, with the proportions of abstainers and never smokers being higher in the "low/decline" trajectory. The results for the delayed verbal memory trajectories were very similar to those found for immediate verbal memory.

Three parallel trajectories of healthy ageing were detected in the three birth cohorts. The first included individuals with higher scores on the healthy ageing scale, while the third consisted on those participants with worse scores. The trajectories were named as "high", "medium" and "low" healthy ageing.

Three Aalen additive regression models were run, yielding the following results. The mortality risk in persons with COPD was higher, but the effect disappeared when adjusting for the other variables; those classified in "high" and "medium" trajectories had a higher mortality risk, both in the unadjusted and adjusted models; the interaction between COPD and healthy ageing trajectories was only significant in the cohort comprised of older people (≤ 1935). In this case, those with COPD and classified in the "low" group had a higher mortality risk at age 75 years and between 81 and 87 years.

Conclusions

1. The NCDs analysed tend to cluster into three latent classes that are equivalent in countries with different income levels (HICs and LMICs). Furthermore, the identified MM patterns support the assertion that MM could be concordant, as in the case of the "cardio-metabolic (C-M)" class (diabetes, hypertension, myocardial infarction - angina pectoris and stroke); or discordant as in the "respiratory-mental-articular (R-M-A)" class (joint disorders, asthma, COPD and depression).
2. Women are more likely to be classified in the MM patterns (C-M and R-M-A) compared to men, indicating a higher risk of MM.
3. The MM pattern in which lower prevalence of NCDs are observed (the "healthy" class) is characterised by higher educational attainment and income, as well as the practice of vigorous physical exercise.
4. There are different trajectories of cognition according to immediate and delayed verbal memory scores. On the one hand, a large proportion of individuals maintain a stable or slow decline trajectory. On the other hand, a smaller proportion of individuals with low cognitive test scores at baseline are more likely to have a more rapid decline.
5. Verbal memory trajectories characterised by poorer cognitive performance appear to be associated with a higher number of NCDs, as well as higher prevalence of cardiovascular diseases. In the case of depression this association is only present in middle-aged people (50-64).
6. Higher education and higher income are associated with better prior cognitive functioning and a lower rate of decline over time.

7. Vigorous physical exercise is associated with better cognitive functioning, i.e. better baseline performance and more stable trajectories of cognition.
8. The risk of mortality in people with COPD is equivalent to those without COPD after adjustment for other confounding variables, so the effect of other demographic factors, economic factors, presence of other NCDs and level of functioning on this association needs to be assessed.
9. Scores on the healthy ageing scale, in the form of healthy ageing trajectories, predict mortality risk. Those with lower scores ("low" functioning trajectory) have a higher mortality risk compared to those with higher scores ("high" functioning trajectory), who have a lower mortality risk.
10. The association between COPD diagnosis and healthy ageing trajectories in mortality risk is only significant in older participants (born before or in 1935). Individuals with COPD and a "low" functioning trajectory have a higher mortality risk compared to individuals with COPD and "medium" and "high" functioning trajectories.

Versión en Español

Introducción

Según proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la población de personas mayores de 60 años sea de dos billones en el año 2050. El incremento de la esperanza de vida suele traducirse en un mayor número de años vividos con discapacidad debido a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas de salud. Éstas constituyen la principal carga sanitaria en los países de ingresos altos (PIA), aunque este fenómeno se está produciendo también en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM), donde los sistemas de salud siguen focalizados en el tratamiento y manejo de las enfermedades agudas. El aumento de la esperanza de vida, junto con cambios en los estilos de vida o exposiciones ambientales han contribuido a un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas de salud.

La multimorbilidad (MM), es decir, la co-ocurrencia de dos o más enfermedades en una misma persona, es cada vez más común y tiene múltiples consecuencias. Por un lado, supone dificultades en el manejo terapéutico ya que es necesario tener en cuenta las interacciones farmacológicas e indicaciones entre los distintos tratamientos. Por otro lado, puede darse un descenso de la productividad por continuas bajas laborales, así como una jubilación anticipada. Todo ello repercutiría ya no solo en la salud, sino en la calidad de vida y el funcionamiento de la persona. Es por ello que entender cómo se agrupan las enfermedades en patrones de MM, y las variables asociadas a éstos, es primordial para ofrecer una atención que no solo esté enfocada a enfermedades crónicas de manera individual.

Asimismo, funcionamiento físico y cognitivo están interrelacionados, pues las limitaciones físicas y el deterioro del estado cognitivo de la persona, consecuencia de la MM, repercuten en el curso y tratamiento de las enfermedades, lo que agrava e incrementa el riesgo de MM. Por esto es esencial tener en cuenta el estado funcional de la persona en interacción con las enfermedades crónicas de salud y dificultades cognitivas, promoviendo un envejecimiento saludable. Finalmente, existen diferencias entre regiones mundiales en cuanto a la prevalencia de determinadas enfermedades, así como en la mortalidad asociada a éstas. Por tanto, se requieren investigaciones que profundicen en el estudio de los patrones de MM, la relación entre el deterioro cognitivo y la MM, el estado funcional y el riesgo de mortalidad asociado a enfermedades crónicas de salud.

Los objetivos de esta tesis son:

1. Identificar patrones de MM en diferentes regiones mundiales (PIA o PIBM) y analizar si existen diferencias entre éstas en cuanto a estos patrones.
2. Identificar las variables que actúan como factores de riesgo modificables (por ej. consumo de tabaco, ejercicio físico) y no modificables (por ej. sexo, nivel educativo) asociados con los patrones de MM.
3. Identificar diferentes trayectorias de cognición (de acuerdo a las puntuaciones en memoria verbal inmediata y diferida) en una muestra representativa española de personas de mediana edad y mayores a lo largo de 7 años.
4. Determinar si la presencia de enfermedades cardiovasculares crónicas está asociada a trayectorias de cognición caracterizadas por peor cognición y/o a un deterioro cognitivo más acelerado.

5. Identificar variables de riesgo o de protección relacionadas con las diferentes trayectorias de cognición.
6. Determinar el riesgo de mortalidad en las personas con EPOC.
7. Identificar el riesgo de mortalidad según las puntuaciones en la escala de salud funcional, física y cognitiva.
8. Determinar si el riesgo de mortalidad asociado a la presencia de EPOC en población general difiere según la puntuación en la escala de salud funcional, física y cognitiva.

Métodos

El presente trabajo analiza datos de diferentes estudios poblacionales de cohortes sobre envejecimiento: “*Collaborative Research on Ageing in Europe*” (COURAGE), “*English Longitudinal Study of Ageing*” (ELSA), “*WHO Study on Global Ageing and Adult Health*” (SAGE) y “*Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*” (SHARE). Estos estudios forman parte del proyecto “*Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies*” (ATHLOS), en el que se generó una gran base de datos armonizada. Los análisis incluyeron a un total de 73.229 individuos de 50 años o más, de 16 países clasificados según su nivel de ingresos como PIBM y PIA.

El diagnóstico de las enfermedades crónicas de salud (diabetes, hipertensión, asma, EPOC, trastornos de las articulaciones, angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) se basó en el diagnóstico médico auto-reportado. Los síntomas de depresión fueron evaluados mediante distintas herramientas estandarizadas: *the Composite International Diagnostic Interview (CIDI)* en COURAGE y SAGE, *the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* en ELSA, y *the EURO-D* en SHARE. Se construyó una variable dicotómica (sí/no) a partir de los puntos de corte sugeridos para cada herramienta y población. La MM se definió como la presencia de dos o más enfermedades crónicas de salud y/o depresión. Asimismo, la memoria verbal inmediata y diferida se evaluó a través del recuerdo de la lista de 10 palabras del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD)*. El estado de salud fue analizado a través de la escala de salud funcional, física y cognitiva desarrollada desde el proyecto ATHLOS.

Empleando las bases de datos armonizadas de los estudios SAGE, ELSA y SHARE, se utilizó un análisis de clases latentes (*latent class analysis; LCA*) para identificar patrones de MM en diferentes regiones mundiales (África, China, India, Inglaterra, norte de Europa, sur de Europa y Europa occidental) de acuerdo a su nivel de ingresos. Se realizaron modelos de regresión logística multinomial para evaluar la asociación entre las clases latentes de MM identificadas y distintas variables (sentimientos de soledad, consumo de tabaco, ejercicio físico vigoroso, limitaciones en actividades de la vida diaria, estado de salud y variables de funcionamiento cognitivo). Los análisis se ejecutaron por separado en dos grupos de edad (50-64 y mayores de 65 años).

Sobre la base de datos original del estudio COURAGE, teniendo en cuenta la población española, se efectuó un análisis de crecimiento de clases latentes (*latent class growth analysis; LCGA*) para hallar trayectorias de memoria verbal (inmediata y diferida) en un periodo de seguimiento de 7 años. Para evaluar las diferencias entre las trayectorias, se utilizaron pruebas de *Chi cuadrado* para variables categóricas, y *Kruskall-Wallis* para las variables continuas. Los análisis se llevaron a cabo en dos

grupos de edad (50-64 y mayores de 65 años) y memoria verbal inmediata y diferida, por separado.

Finalmente, sobre la base de datos original del estudio SHARE, se utilizó LCGA para identificar trayectorias basadas en las puntuaciones de la escala de salud funcional, física y cognitiva. Para explorar las asociaciones entre el diagnóstico de EPOC y el riesgo de mortalidad, las trayectorias de envejecimiento saludable y el riesgo de mortalidad, y la interacción del diagnóstico de EPOC con las trayectorias en el riesgo de mortalidad, se emplearon modelos de riesgos aditivos de Aalen tomando la edad como variable temporal. Los modelos de regresión se ajustaron por sexo, edad, nivel educativo, nivel de ingresos, estado civil, región, ejercicio físico vigoroso, consumo de tabaco, diagnóstico de otras enfermedades crónicas de salud, y depresión. Se realizaron modelos separados en tres cohortes de nacimiento: nacidos antes o en 1935, nacidos entre 1936 y 1945, y nacidos después del 1945.

Resultados

Se detectaron tres clases latentes de MM: “cardio-metabólica” (C-M), compuesta por un 8,93% de los participantes en la submuestra de participantes de 50 a 64 años, y un 27,22% en la de mayores de 65 años; “respiratoria-mental-articular” (R-M-A) (3,91% y 5,27%); y “sana” (87,16% y 67,51%, respectivamente). La primera mostró mayores proporciones de diabetes, hipertensión, infarto de miocardio - angina de pecho y accidente cerebrovascular; la segunda de trastornos de las articulaciones, asma, EPOC y depresión; y la clase “sana” se caracterizó por presentar prevalencias más bajas de enfermedades.

En las diferentes regiones estudiadas se identificaron las mismas clases latentes de MM, aunque se encontraron diferencias en las proporciones entre regiones. La clase “C-M” fue mayor en Rusia (50-64: 18,8%, IC=17,1-20,6; 65+: 48,3%, IC=46,1-50,6), comparado con otras regiones, la clase “R-M-A” tuvo una mayor proporción en Inglaterra en la submuestra de 50-64 años (5,1%, IC=4,5-5,7), mientras que la clase “sana” fue mayor en África, China e India, en ambos grupos de edad. Ser hombre, tener estudios superiores, un mayor nivel de ingresos y realizar ejercicio físico vigoroso fue protector para ser clasificado dentro de las dos clases de MM, en ambos grupos de edad. En cambio, el consumo de tabaco es un factor de riesgo solo para las personas de la clase “R-M-A” (50-64: RRR=1,5, IC95%=1,2-1,7; 65+: RRR=1,8, IC95%=1,5-2,0).

En relación a las trayectorias de memoria verbal, se identificaron cuatro y tres trayectorias distintas en cuanto a las tasas de deterioro en las submuestras de 50-64 y mayores de 65 años, respectivamente. En el caso de la memoria verbal inmediata se encontraron los siguientes grupos: “muy bajo/deterioro” (6,3%), “bajo/estable” (38,2%), “medio/deterioro lento” (43,4%) y “alto/deterioro lento” (12,2%) en el grupo de personas de mediana edad; y “bajo/deterioro” (20,4%), “medio/deterioro lento” (60,4%) y “alto/deterioro lento” (19,2%) en la submuestra de mayores de 65 años. En cambio, en memoria verbal diferida se identificaron trayectorias más diferenciadas, como: “muy bajo/deterioro” (12,4%), “bajo/estable” (51,4%), “medio/deterioro rápido” (24,7%) y “alto/incremento lento” (11,4%) en el grupo de 50-64 años; y “bajo/deterioro lento” (34,4%), “medio/deterioro” (52,7%) y “alto/deterioro lento” (12,9%) en el grupo de personas mayores de 65 años.

En general, aquellas trayectorias caracterizadas por un bajo rendimiento inicial y una mayor tasa de deterioro (“muy bajo/deterioro” y “bajo/deterioro”), se asociaron a mayor edad (50-64: 58,41 [IQR=61,5-55,5], $p<0,001$; 65+: 76,10 [IQR=79,3-73,0], $p<0,001$) y un nivel educativo inferior a educación primaria (50-64: 48,4%, $p<0,001$; 65+: 67,8%, $p<0,001$). En la submuestra de mediana edad, estas mismas trayectorias de peor funcionamiento, estuvieron asociadas a un mayor número de enfermedades (1,52 (DE=1,23), $p<0,001$), así como a prevalencias más altas de diabetes (22,6%, $p<0,001$), artritis (29,0%, $p=0,001$), accidente cerebrovascular (9,7%, $p=0,037$) y depresión (25,8%, $p=0,002$). Estas asociaciones solo se mantuvieron en el caso de la diabetes (32,2%, $p=0,007$) y la artritis (44,8%, $p=0,031$) en el caso de los mayores de 65 años. Asimismo, estas trayectorias estuvieron asociadas a mayor discapacidad (12,72 (DE=19,12), $p<0,001$; 24,10 (DE=22,27), $p<0,001$), peor calidad de vida (63,34 (DE=17,34), $p<0,001$; 66,15 (DE=13,66), $p<0,001$) y bajo nivel de actividad física (48,4%, $p<0,001$; 41,5%, $p=0,004$), en ambos grupos de edad. El consumo de tabaco y alcohol solo fue significativo en la submuestra de mayores de 65 años, siendo las proporciones de abstemios y personas que nunca habían fumado, mayores en la trayectoria “bajo/deterioro”. Los resultados de las trayectorias de memoria verbal diferida fueron muy similares a los hallados en memoria verbal inmediata.

Se detectaron tres trayectorias paralelas de envejecimiento saludable en las tres cohortes de nacimiento. La primera incluyó individuos con mayores puntuaciones en la escala de salud funcional, física y cognitiva, mientras que la tercera estuvo constituida por aquellos participantes con peores puntuaciones. Las trayectorias fueron nombradas como “alto”, “medio” y “bajo” envejecimiento saludable.

Se ejecutaron tres modelos de regresión aditiva de Aalen, dando lugar a los siguientes resultados. El riesgo de mortalidad en personas con EPOC fue superior, pero el efecto desapareció al ajustar por las demás variables; aquellas personas clasificadas en trayectorias “alto” y “medio” tuvieron un mayor riesgo de mortalidad, tanto en los modelos sin ajustar como en los ajustados; la interacción entre EPOC y las trayectorias de envejecimiento saludable solo fue significativa en la cohorte compuesta por personas más mayores (≤ 1935). En este caso, aquellas personas con EPOC y clasificadas en el grupo “bajo” tuvieron un mayor riesgo de mortalidad a los 75 años y entre los 81 hasta los 87 años.

Conclusiones

1. Las ENT analizadas tienden a agruparse en tres clases latentes que son equivalentes en países con diferentes niveles de ingresos (PIA y PIBM). Asimismo, los patrones de MM identificados apoyan la afirmación de que la MM puede ser concordante, como en el caso de la clase “cardio-metabólica (C-M)” (diabetes, hipertensión, infarto de miocardio – angina de pecho y accidente cerebrovascular); o discordante, como en la clase “respiratoria-mental-articular (R-M-A)” (trastornos de las articulaciones, asma, EPOC y depresión).
2. Las mujeres presentan una mayor probabilidad de ser clasificadas en los patrones de MM (C-M y R-M-A), en comparación con los hombres, indicando un mayor riesgo de MM.

3. El patrón de MM en el que se observan prevalencias más bajas de ENT (la clase "sana"), se caracteriza por un mayor nivel educativo y de ingresos, así como la práctica de ejercicio físico vigoroso.
4. Existen diferentes trayectorias de cognición de acuerdo a las puntuaciones en memoria verbal inmediata y diferida. Por un lado, una gran proporción de individuos mantienen una trayectoria estable o un deterioro lento. Por otro lado, una proporción más pequeña, compuesta por personas con puntuaciones bajas en las pruebas cognitivas en la línea base tienen más probabilidades de tener un deterioro más rápido.
5. Las trayectorias de memoria verbal caracterizadas por un peor desempeño cognitivo parecen estar asociadas con un mayor número de ENT, así como prevalencias más altas de enfermedades cardiovasculares. En el caso de la depresión, esta asociación sólo está presente en personas de mediana edad (50-64).
6. Tener estudios superiores y un mayor nivel de ingresos está asociado a un mejor funcionamiento cognitivo previo y una menor tasa de deterioro a lo largo del tiempo.
7. La práctica de ejercicio físico vigoroso está relacionada con un mejor funcionamiento cognitivo, es decir, un mejor desempeño inicial y a trayectorias de cognición más estables.
8. El riesgo de mortalidad en personas con EPOC es equivalente al de las personas sin EPOC una vez se ha ajustado por otras variables de confusión, por lo que es necesario evaluar el efecto de otros factores demográficos, económicos, presencia de otras ENT y nivel de funcionamiento en esta asociación.
9. Las puntuaciones en la escala de salud funcional, física y cognitiva, en forma de trayectorias de envejecimiento saludable, predicen el riesgo de mortalidad. Aquellas personas con menores puntuaciones (trayectoria de funcionamiento "bajo") tienen un mayor riesgo de mortalidad comparadas con aquellas personas con puntuaciones más elevadas (trayectoria de funcionamiento "alto"), las cuales presentan un menor riesgo de mortalidad.
10. La asociación entre el diagnóstico de EPOC y las trayectorias de envejecimiento saludable en el riesgo de mortalidad, solo es significativa en los participantes de mayor edad (nacidos antes o en 1935). Los individuos con EPOC y una trayectoria de funcionamiento "bajo" presentan un mayor riesgo de mortalidad, en comparación con las personas con EPOC y trayectorias de funcionamiento "medio" y "alto".

CAPÍTULO 1. Introducción

1.1 Cambios demográficos e impacto de las enfermedades crónicas de salud

La mejora de las condiciones sociales y el desarrollo de los sistemas sanitarios, junto a los avances en las intervenciones clínicas, han propiciado un incremento en la esperanza de vida en casi todas las regiones del mundo. Como consecuencia, nos encontramos con una población cada vez más envejecida, lo que generalmente se traduce en un mayor número de años vividos con discapacidad debido a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas de salud (1).

1.1.1 Tendencias de envejecimiento de la población

Las proyecciones demográficas realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), estiman que la población de 60 años o más pasará de 900 millones en el año 2015, a dos billones en el 2050 (Figura 1). Además, se espera que en 2050, la población de mayores de 80 años, sea de 434 millones, mientras que en 2015 era de 125 millones de personas (2). Asimismo, según las proyecciones de la División de Población de las Naciones Unidas, se espera que en el año 2050, el 79% de la población viva en regiones subdesarrolladas (3).

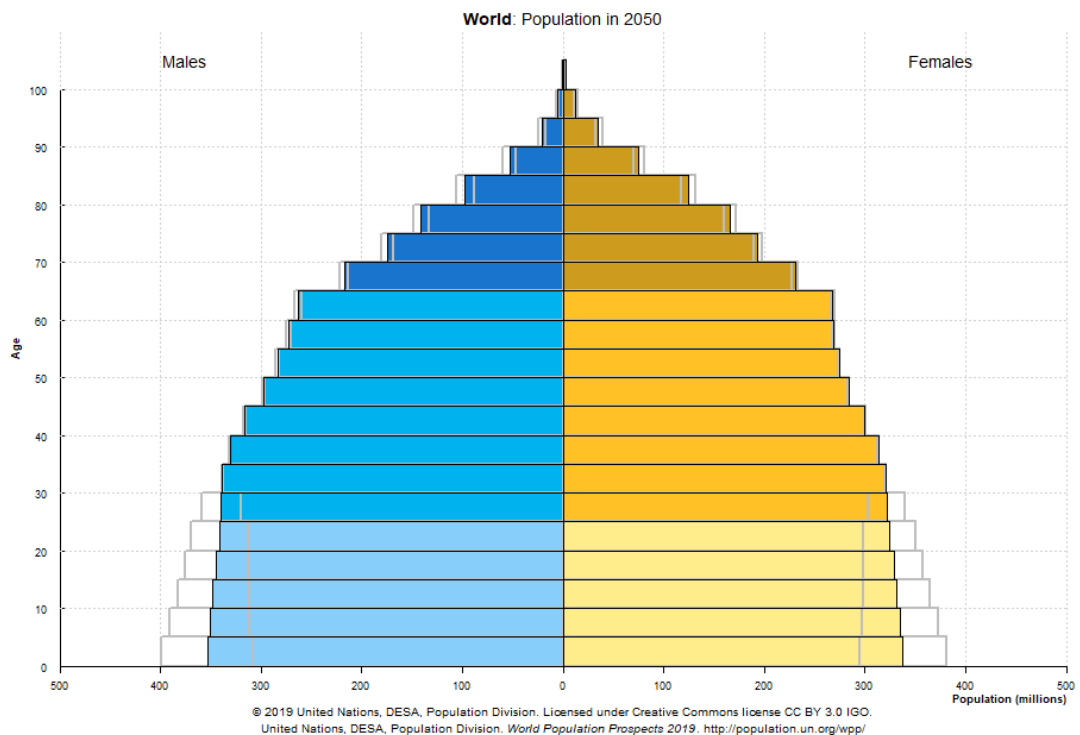
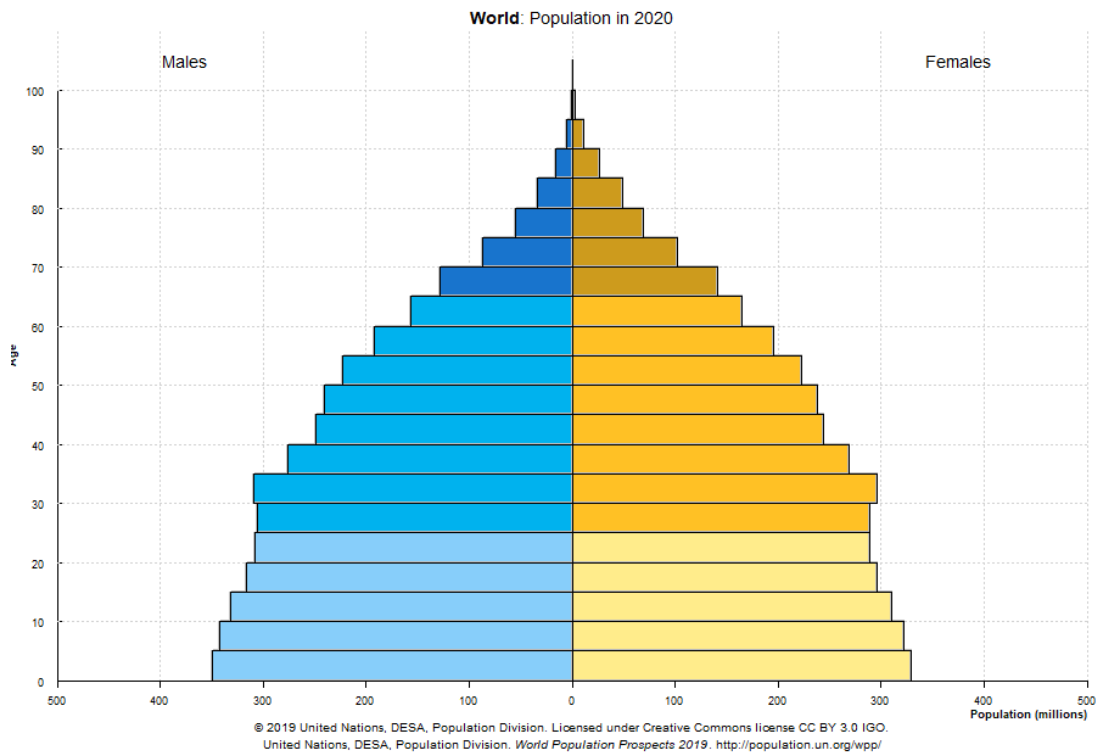
El envejecimiento de la población es el resultado del descenso en las tasas de fertilidad junto al aumento de la longevidad, lo que ha conducido al fenómeno de transición demográfica (3,4). Sin embargo, existen grandes diferencias entre países de ingresos bajos y medianos ((PIBM; LMICs, por sus siglas en inglés) y países de ingresos altos (PIA; HICs, por sus siglas en inglés), en cuanto al ritmo de este proceso demográfico y a sus implicaciones socio-sanitarias.

El proceso de transición demográfica se inició en Europa entre finales del siglo XIX y principios del siglo XX, donde se produjo un importante descenso en las tasas de fertilidad y un aumento de la longevidad. Más tarde, Asia, América Latina y el Caribe, entraron en transición con una drástica disminución de las tasas de fertilidad. Por ejemplo, México pasó de 6.7 nacimientos por mujer en 1950, a 2.2 en 2017. Es en estas regiones donde se ha producido un envejecimiento más rápido de la población. Concretamente, en 2019, Asia oriental y sud-oriental contaron con la mayor proporción de personas mayores de 60 años (260 millones), seguida de Europa y América del Norte (más de 200 millones) (3,5).

En el caso de África, muchos países siguen en las fases iniciales de este proceso, con un leve descenso de las tasas de fertilidad y un pequeño incremento de la población de 60 años o más. Este segmento de la población no ha mostrado un crecimiento tan notable, debido en parte a la mortalidad asociada a condiciones tales como el VIH-SIDA (3).

Figura 1

Pirámides de población mundial año 2020 y predicción año 2050



Fuente: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Prospects 2019, Volume II: Demographic Profiles (ST/ESA/SER.A/427)*. *Nota:* Las franjas grises indican predicciones con un intervalo de confianza del 95%.

Este incremento en cuanto a la esperanza de vida trae consigo una mayor prevalencia de enfermedades crónicas de salud, como diabetes, hipertensión, cáncer, enfermedades respiratorias y trastornos mentales, entre otras (6). Actualmente, las enfermedades crónicas constituyen la principal carga sanitaria en los países desarrollados o PIA (7). Sin embargo, este fenómeno no sólo se está produciendo en PIA, sino también en PIBM, como resultado de una mayor exposición a factores de riesgo relacionados con estilos de vida (consumo de tabaco y/o alcohol, dieta inadecuada y baja actividad física) y exposiciones ambientales (mayor contaminación ambiental y enfermedades respiratorias relacionadas con la ocupación) (1,6). El impacto de estos cambios está siendo más pronunciado en los PIBM, donde los sistemas de salud se ven afectados por la doble carga de las enfermedades crónicas de salud y las enfermedades infecciosas (6).

El incremento de la población de mayores de 60 años y la mayor prevalencia de enfermedades crónicas trae consigo una serie de implicaciones. Por ejemplo, es más común la co-ocurrencia de varias condiciones médicas en el mismo individuo, dificultando su manejo terapéutico y la efectividad del tratamiento, así pues, serían necesarios mayores recursos para dar una atención focalizada en el paciente (1,8). Por otro lado, podría producirse un descenso de la productividad debido a continuas bajas laborales por el estado de salud de la persona, o bien una jubilación anticipada (9-11). Todo ello tiene un gran impacto, ya no sólo a nivel individual, sino social y económico (6).

1.1.2 Impacto de las enfermedades crónicas de salud

El término “enfermedades crónicas de salud” hace referencia a problemas de salud que requieren un tratamiento continuo durante un período de años o décadas. Así pues, englobaría un gran conjunto y tipología de condiciones, como enfermedades transmisibles persistentes, como sería el caso del VIH-SIDA; enfermedades no transmisibles (ENT), como la diabetes, la hipertensión arterial o las enfermedades respiratorias; trastornos mentales, como la depresión o la esquizofrenia; y deficiencias discapacitantes, como podrían ser la ceguera o las amputaciones (7). A lo largo de este documento, los términos “enfermedades crónicas de salud” y “enfermedades no transmisibles”, se utilizan de forma indistinta.

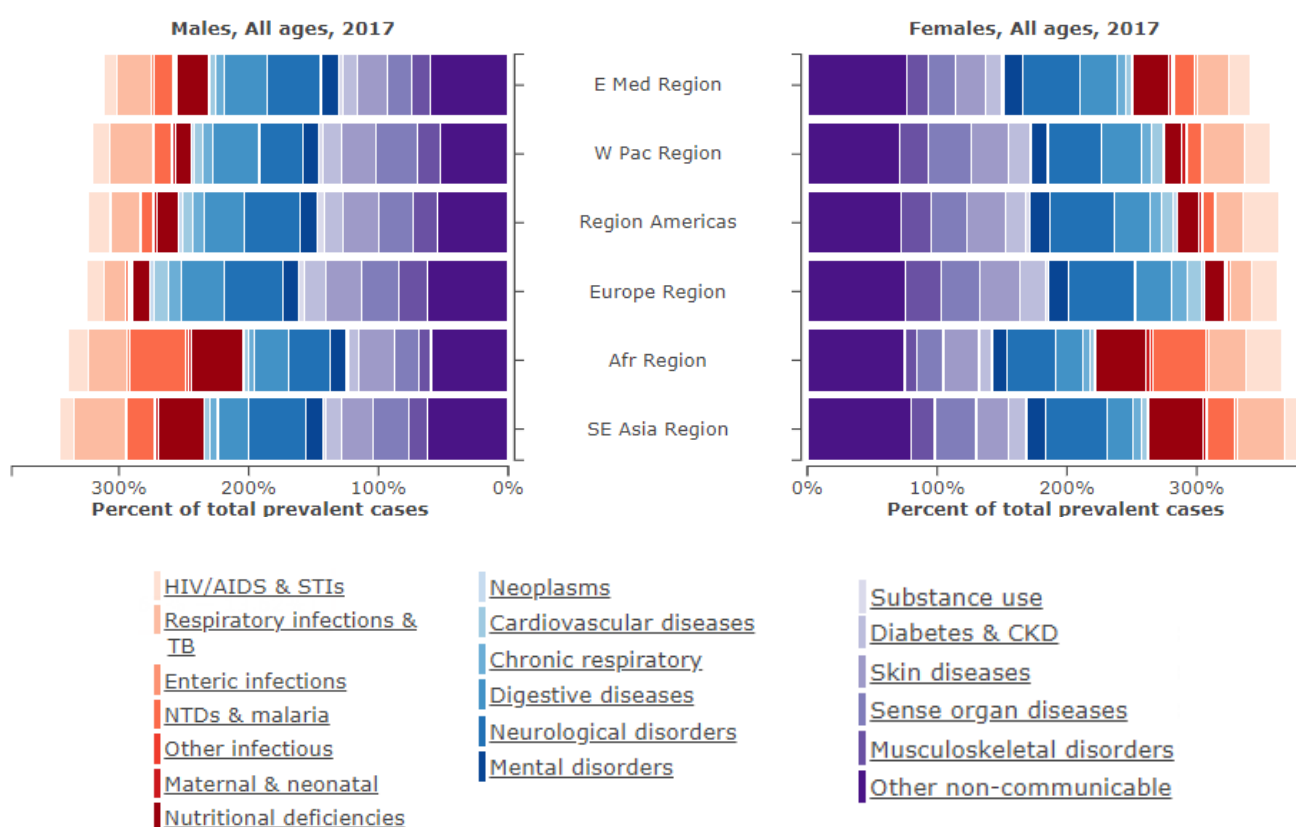
En los últimos años, las ENT han reemplazado a las enfermedades infecciosas en cuanto a su prevalencia e impacto en la salud de las personas, siendo la principal causa de muerte y discapacidad en las diferentes regiones del mundo (12). En conjunto, las ENT, causaron 41 millones de muertes en todo el mundo en el año 2016, lo que es equivalente a un 71% del total de muertes (13).

Como cabe esperar, también existen diferencias en la prevalencia de enfermedades en las diferentes regiones del mundo. En el Anexo 4 se presentan las regiones establecidas por la OMS, así como los países que las componen. En la Figura 2, se muestra la prevalencia de enfermedades en el año 2017, por regiones y sexos, extraída del *Global Burden of Disease Study 2017* (14). Destaca la alta prevalencia de

infecciones de diversa índole y deficiencias nutricionales en la región africana y la región del sud-este asiático, en contraposición con la baja prevalencia de estas condiciones en la región europea. A pesar de estas diferencias, la prevalencia de ENT, como enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, digestivas y de las articulaciones, trastornos mentales y neurológicos, es alta en las diferentes regiones, especialmente en la región europea y americana.

Figura 2

Prevalencia de enfermedades por regiones en el año 2017, de acuerdo a la clasificación de la OMS



Fuente: Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. Disponible en <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

El incremento global en la prevalencia de ENT tiene un mayor impacto en los PIBM. En este caso, muchos de los sistemas de salud siguen focalizados en el tratamiento y manejo de enfermedades agudas, partiendo de un modelo focalizado en las hospitalizaciones, donde son recurrentes los ingresos por las complicaciones derivadas de las enfermedades crónicas, en lugar de su manejo continuado (15). Además, las dificultades en el acceso a servicios de salud especializados y las conexiones ineficientes entre los diferentes dispositivos de salud, dan lugar a un pobre diagnóstico y manejo de las ENT (16,17).

1.2 Enfermedades crónicas y multimorbilidad

El incremento global en la esperanza de vida ha conllevado una mayor prevalencia de enfermedades médicas co-ocurrentes, impactando en mayor grado en la salud de las personas y dificultando su manejo desde el sistema de salud.

1.2.1 Conceptualización: comorbilidad y multimorbilidad

Los términos comorbilidad y multimorbilidad (MM) no son sinónimos, pero tampoco son mutuamente excluyentes, sino que ambos conceptos proporcionan una forma de entender al paciente con más de una enfermedad.

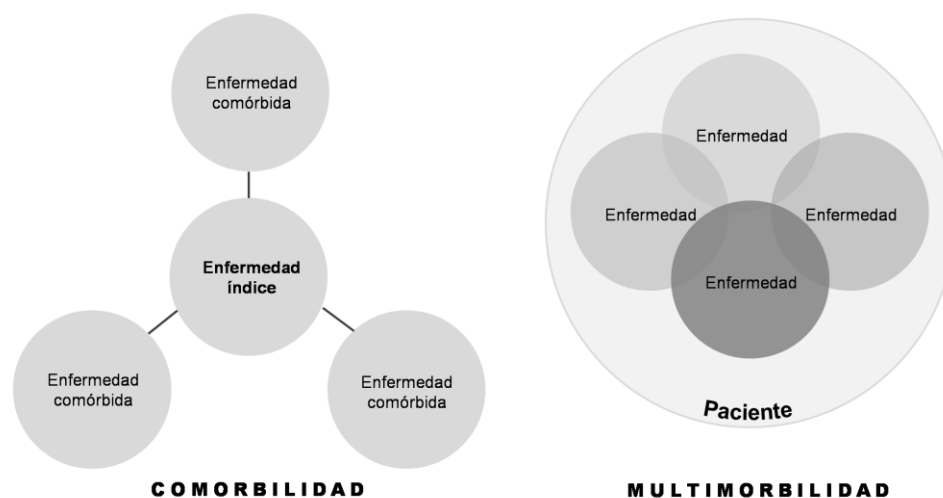
La comorbilidad fue definida por Feinstein en 1970 como “cualquier entidad clínica adicional distinta que haya existido o pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente que tiene la enfermedad índice de estudio” (18). Esta definición centra su atención en la “enfermedad índice” y los posibles efectos de otras condiciones en el desarrollo de la enfermedad.

Considerar una enfermedad como “índice” podría ser beneficioso en cuanto a la atención recibida desde unidades especializadas, aunque reduccionista de cara al manejo del paciente, dada la complejidad del paciente con múltiples condiciones médicas.

Definiciones más actuales de comorbilidad dejan de lado el concepto de “enfermedad índice”, reconociendo la coexistencia de múltiples enfermedades. El concepto de MM sitúa al paciente en el centro, pudiendo darse la situación de padecer distintas enfermedades al mismo tiempo, sin que una tenga mayor importancia sobre las otras. Este solapamiento de enfermedades podría ser debido a diversos factores, como fisiopatológicos o psicológicos, así como factores de riesgo comunes. En la Figura 3 se muestran de forma esquemática las diferencias entre los conceptos de comorbilidad y MM.

Figura 3

Diferencias entre comorbilidad y MM

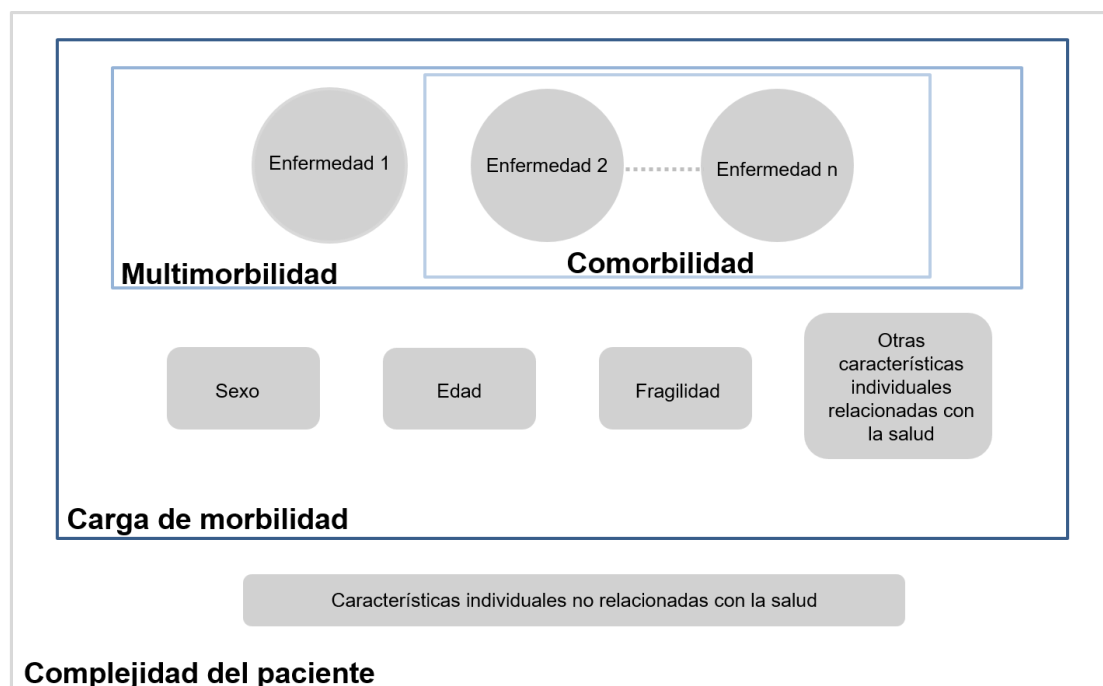


Fuente. Adaptado de Boyd CM y Fortin M, 2010.

A diferencia de la noción inicial de Feinstein sobre la comorbilidad, el concepto de MM es un concepto más centrado en el paciente y no tanto en las enfermedades, pues reconoce que el impacto de una enfermedad es influenciado por características relacionadas con la salud, pero también por factores socioeconómicos, culturales y ambientales, así como el comportamiento del paciente (19). En la Figura 4 se ilustran los constructos relacionados con la comorbilidad, representando la complejidad del paciente con enfermedades comórbidas y las variables relacionadas.

Figura 4

Constructos de la comorbilidad y MM



Fuente. Adaptado de Valderas et al. 2009.

A pesar de las ventajas que supone el concepto de MM, existen una serie de dificultades en cuanto a su definición que hacen más complejo su estudio, así como la comparabilidad entre estudios sobre MM.

La OMS la define como “la presencia de dos o más enfermedades crónicas en una misma persona” (20). Sin embargo, existen una serie de variaciones en su definición basadas en los siguientes criterios (1,21) :

- **El número de enfermedades crónicas:** es el criterio más utilizado en estudios epidemiológicos dada su simplicidad. No existe acuerdo en el número de enfermedades o condiciones a incluir, aunque la mayoría de estudios tienen en cuenta “dos o más condiciones” como punto de corte para diferenciar entre personas sin o con MM. En esta definición sólo se tiene en cuenta el diagnóstico de las enfermedades. Permite la evaluación de los efectos de las enfermedades sobre el individuo a varios niveles, así como la relación entre éstas, la identificación de patrones de MM y el impacto en relación a la asistencia sanitaria.

- **Índices acumulativos que evalúan el número y la severidad de enfermedades concurrentes:** este criterio es particularmente útil en la evaluación de resultados negativos de salud, como la mortalidad, y en la identificación de grupos de población en riesgo para la creación de intervenciones específicas.

Los métodos de evaluación de la MM se pueden clasificar en dos grandes grupos: el conteo simple de enfermedades (basado en diagnósticos auto-reportados o evaluación del/la clínico/a) y los índices que evalúan la carga de morbilidad de un conjunto de enfermedades, empleando pesos basados en la mortalidad, severidad y utilización de recursos sanitarios (22). En la Tabla 1, se presentan los principales índices de evaluación de la MM, así como sus características.

Tabla 1

Índices comúnmente utilizados para medir comorbilidad y/o MM

Índice	Funcionamiento	Objetivo
The Charlson Comorbidity Index (23)	Asigna pesos a una lista de 19 condiciones. La puntuación total es calculada para cada individuo y posteriormente transformada a una escala ordinal (1, 2, 3, 4, >5)	Predecir supervivencia
The Adjusted Clinical Groups (ACG) System (24)	Aplica modelos predictivos y ajustes de riesgo para predecir la carga de morbilidad y el uso de recursos sanitarios. Este sistema clasifica todos los diagnósticos en categorías mutuamente excluyentes de acuerdo a cinco dimensiones (certeza diagnóstica, participación en la atención especializada, etiología, duración y gravedad de la afección).	Predecir la carga de morbilidad y el uso de servicios
The Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (25,26)	Recoge clases de comorbilidad por grupos y está dividido por 14 subdivisiones de órganos.	Evaluar carga de la comorbilidad
The Kaplan-Feinstein Index (27)	Compuesto de una lista de condiciones agrupadas en 12 categorías.	Predecir puntuaciones de resultados de salud

Una limitación de estos índices es que requieren de una gran cantidad de registros médicos, además de profesionales entrenados para su evaluación, lo que dificulta su óptima utilización. La decisión sobre qué índice utilizar, así como la validez de cada una de las medidas, de acuerdo con Huntley et al. (2012) dependerá del contexto, los objetivos y de la disponibilidad de información.

El método más comúnmente utilizado es el conteo simple de enfermedades. Sin embargo, es complejo hacer comparaciones entre estudios ya que los autores difieren en el número e incluso en el tipo de condiciones incluidas. Por ejemplo, algunas definiciones de MM están restringidas a enfermedades

físicas, mientras otras incluyen también diagnóstico de trastornos psiquiátricos. También hay cierta polémica en la inclusión de enfermedades crónicas, pues en numerosas ocasiones, la cronicidad no está debidamente definida (1,22).

- **La combinación de enfermedades crónicas con las limitaciones funcionales y la interacción con factores externos:** en esta definición cobra importancia el concepto de complejidad, y no solamente se tiene en consideración el efecto acumulativo de las enfermedades concurrentes, sino la gravedad de los síntomas, las disfunciones físicas y cognitivas y las repercusiones psicosociales (21).

Así pues, una definición estándar permitiría la comparación entre estudios sobre MM, dando lugar a un cuerpo de conocimiento más integrado para posibilitar la creación de políticas de prevención e intervención más eficaces.

En la presente tesis, el método empleado es el simple conteo de enfermedades y la definición empleada para la MM es la propuesta por *The Academy of Medical Sciences* (1), la cual es consistente con la proporcionada por la OMS:

La coexistencia de dos o más enfermedades crónicas, donde una de ellas puede ser:

- Una ENT física de larga duración, como enfermedad cardiovascular o cáncer.
- Una enfermedad mental de larga duración, como trastornos del estado de ánimo o demencia.
- Una enfermedad infecciosa de larga duración, como el VIH o la hepatitis C.

1.2.2 Interacción entre enfermedades comórbidas y patrones de multimorbilidad

1.2.2.1 Relación entre enfermedades comórbidas

De acuerdo con Valderas et al. (2009), existen tres formas en las que diferentes enfermedades pueden darse en un mismo individuo: por azar, por sesgo de selección, o por uno o más tipos de asociación causal (19). En el último caso estaríamos hablando de asociación no aleatoria entre enfermedades, que es el foco de este trabajo.

Valderas et al. (2009) proponen cuatro modelos etiológicos para explicar las principales formas de comorbilidad(19):

- **Causalidad directa:** en este caso la presencia de una determinada condición sería directamente responsable de la otra. Asimismo, el tratamiento de una de las enfermedades podría ser la causa de la aparición de la otra. Un ejemplo serían las cataratas provocadas por la diabetes.
- **Factores asociados:** según este modelo, el factor de riesgo para una enfermedad estaría asociado con otro factor de riesgo que causaría la otra

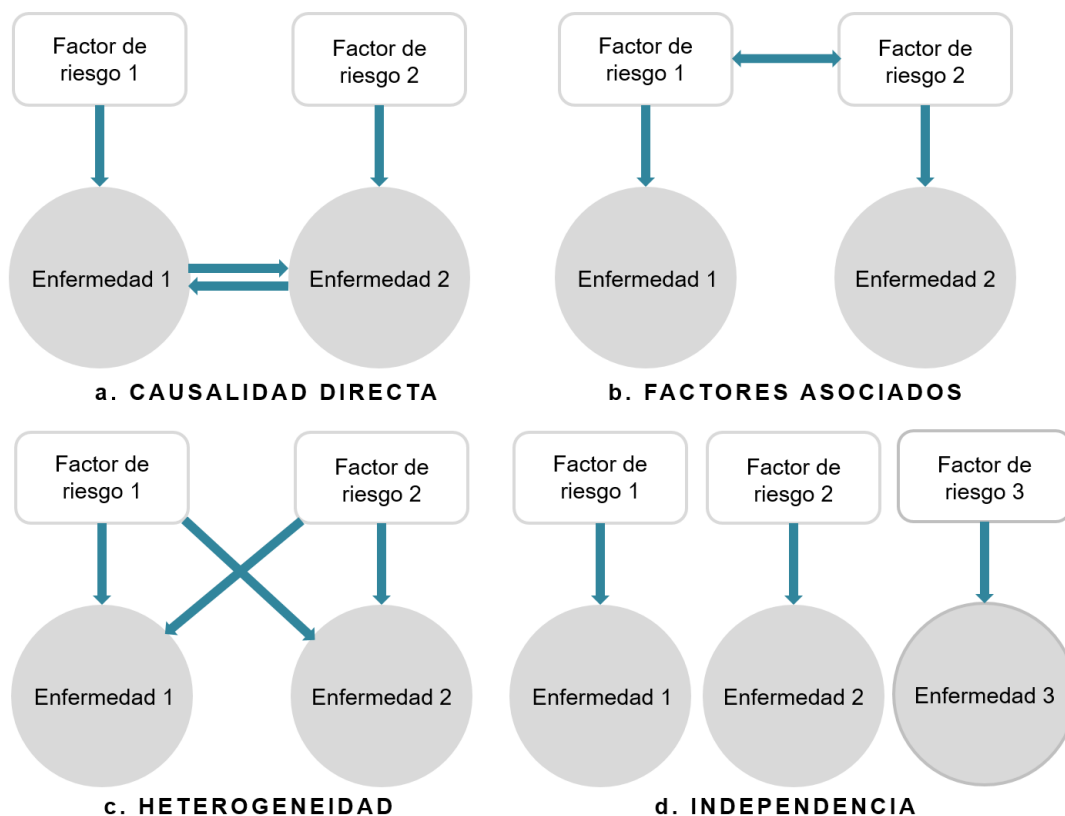
enfermedad, conllevando a la aparición de dos enfermedades de forma simultánea. Por ejemplo, la relación entre consumo de tabaco y alcohol y la posibilidad de desencadenar una enfermedad pulmonar como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- **Heterogeneidad:** en este modelo los factores de riesgo relacionados con las enfermedades no están correlacionados, aunque cada uno de ellos puede ocasionar enfermedades asociados con el otro factor de riesgo. Por ejemplo, edad y consumo de tabaco no guardan relación, por lo que serían factores de riesgo independientes para un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer.
- **Independencia:** según este modelo, la presencia de enfermedades médicas co-ocurrentes sería una consecuencia de la presencia de una tercera enfermedad. Por ejemplo, las cataratas y el fallo renal causadas por la diabetes.

Estos modelos no son mutuamente excluyentes, sino que ayudan a la comprensión de los tipos de interacción entre condiciones. En la Figura 5, se presentan de forma esquemática los principales modelos etiológicos de comorbilidad.

Figura 5

Modelos etiológicos de comorbilidad



Fuente. Adaptado de Valderas et al. (2009).

Además de los modelos expuestos, existen otras formas más simples de referirse a las asociaciones entre enfermedades. Cuando están presentes diagnósticos coexistentes que son similares en su origen o pueden abordarse mediante planes de tratamiento similares, hablamos de comorbilidad o MM concordante. En cambio, cuando nos encontramos con condiciones coexistentes que parecen no estar relacionadas entre sí y requieren diferentes planes de tratamiento, hablamos de comorbilidad o MM discordante (1).

Al hablar de comorbilidad, no sólo nos referimos a la posible interacción entre enfermedades físicas, sino también a los trastornos mentales. Cabe prestar especial atención a la influencia que ejercen las condiciones médicas, tales como enfermedades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas, en interacción con las problemáticas de índole psicológica. Respecto a ello, Druss y Walker defienden que existe una relación bidireccional y defienden que las enfermedades físicas podrían conducir a trastornos psicológicos, y que las condiciones psicológicas podrían incrementar el riesgo a sufrir alguna enfermedad física, ya que ambos tipos de enfermedad tienen factores de riesgo comunes (1,28,29). Entre estos factores encontramos el consumo de tabaco, el abuso de sustancias, la inactividad física y una dieta inadecuada. Estos factores de riesgo podrían conducir a enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, enfermedades respiratorias y enfermedades infecciosas.

A su vez, las personas con trastornos mentales podrían tener un acceso más limitado a los servicios de salud, debido a aspectos socioeconómicos, como la desocupación, o sociales, como el rol que juega el estigma y la discriminación. Además, en patologías como el trastorno depresivo mayor, es más probable que la disminución en cuanto a la motivación y energía, pueda repercutir en la capacidad de la persona para buscar ayuda profesional y/o seguir un tratamiento médico, y de este modo tener consecuencias en su estado de salud general (30).

1.2.2.1 Patrones de multimorbilidad

Aunque la MM hoy en día es más la norma que la excepción, en investigación se suele utilizar únicamente como una variable explicativa de ajuste cuando se ejecutan los análisis (31). Sin embargo, se trata de un fenómeno más complejo que requiere de un conocimiento más profundo.

Cada vez tiene mayor reconocimiento que ciertas combinaciones de enfermedades se dan con mayor frecuencia que otras, lo que ha derivado en un creciente interés en el estudio de los factores asociados a la agrupación de enfermedades o patrones de MM (32,33). De acuerdo con el *European Forum for Primary Care* (2013), un primer paso relevante para generar un cuerpo de conocimiento para la práctica clínica sería centrarse en las asociaciones o patrones de MM (34). Así pues, el estudio en profundidad de los patrones de MM permitiría un mayor entendimiento de los factores subyacentes, la interacción de los factores de riesgo, las implicaciones en la calidad de vida de las personas y su repercusión social y en el sistema de salud. Como consecuencia, un adecuado cuerpo de conocimiento en esta materia podría suponer la creación de guías de práctica clínica y políticas sanitarias más efectivas de cara al paciente con MM.

A pesar de la reconocida importancia del estudio de los patrones de MM, no existe todavía una definición estándar, en parte porque podría resultar un concepto aparentemente auto definitorio. Prados-Torres et al. (2014), en una revisión sistemática sobre patrones de MM, consideran la MM asociativa como “la asociación no aleatoria entre enfermedades” (35). En este mismo trabajo, tras una exhaustiva búsqueda que dio lugar a 6601 registros, fueron finalmente incluidos sólo 14 estudios, pues se excluyeron aquellos estudios que se centraban en enfermedades índice, aquellos que estudiaban menos de 10 enfermedades, y aquellos que carecían de técnicas estadísticas para probar que las asociaciones encontradas no eran debidas al azar (35). No se encontraron grupos de enfermedad absolutamente coincidentes en los artículos analizados. Sin embargo, hallaron algunas similitudes entre los patrones identificados, conformando tres grandes grupos o patrones de MM. Un primer grupo constituido por enfermedades o condiciones cardiovasculares y metabólicas, como diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, hipercolesterolemia y obesidad. Un segundo patrón en el que por lo menos había un trastorno mental, generalmente depresión o ansiedad, asociado a enfermedades orgánicas como enfermedad de tiroides, enfermedad neurológica, dolor, asma o EPOC, trastornos musculoesqueléticos, entre otros. Y un tercer grupo de enfermedades compuesto, por lo menos, por una enfermedad musculoesquelética asociada con condiciones como la obesidad, la hipertrofia prostática y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (35). Los dos primeros grupos de enfermedades identificados son compatibles con los reportados en una reciente revisión sistemática de Ng et al. (2018), sobre los métodos aplicados para identificar patrones de MM. En su caso, el tercer grupo estaba compuesto por enfermedades alérgicas, como fiebre del heno, alergias alimentarias y sinusitis, en algunos casos asociadas a enfermedades respiratorias (36).

En ambas revisiones sistemáticas se destaca la heterogeneidad en cuanto a los métodos empleados para la identificación de clústeres de enfermedades, dificultando la comparabilidad entre estudios y la generalización de resultados (35,36). Concretamente, los estudios publicados sobre la temática difieren en varios aspectos, como: la unidad de análisis (pacientes o enfermedades), el método estadístico para identificar los patrones o agrupaciones (análisis de factores o análisis de clústeres), el tipo de enfermedades incluidas (crónicas o agudas), y el número y especificidad diagnóstica de las enfermedades a considerar (1,35,37).

1.2.2.3 Limitaciones en los estudios sobre patrones de multimorbilidad

Además de las limitaciones en cuanto a los métodos, la investigación sobre patrones de MM se ha visto obstaculizada por otros factores. Por un lado, gran parte de la investigación se ha centrado en personas mayores (de 60 años en adelante), obviando que la MM es cada vez más frecuente en personas jóvenes y posiblemente introduciendo un sesgo relacionado con la edad los participantes (20,35). El estudio de las agrupaciones de enfermedades y los factores asociados a éstas en muestras compuestas por personas de mediana edad, permitiría prevenir a tiempo sobre aquellos factores de riesgo relacionados y de este modo soslayar el enorme impacto de la MM. Por otro lado, la mayoría de estudios se centran en PIA, mientras que la información relativa a los PIBM es todavía escasa (38). Como se ha referido con anterioridad, debido a los cambios demográficos de las últimas décadas y a los cambios en los estilos de vida, los PIBM han experimentado un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas comórbidas, que junto con un sistema

sanitario no adaptado a las nuevas necesidades, resulta en un manejo inadecuado con consecuencias a nivel individual y social. El estudio de los patrones de MM en distintas zonas geográficas es esencial, pues la frecuencia de combinaciones de enfermedades concretas podría estar influenciada por el entorno y el tipo de población sobre la que se lleva a cabo el estudio (1). En relación a esto último, muchos estudios se han centrado en grupos concretos de población, como el caso de muestras clínicas, o bien en muestras pequeñas de sujetos, lo que dificulta la representatividad de los resultados.

Otra limitación en el estudio de los patrones de MM, es el número y tipo de enfermedades incluidas en los análisis. Ambos factores pueden repercutir en el número de clústeres identificados, así como en la composición de éstos. Asimismo, pocos estudios han analizado cómo estos patrones se mantienen o cambian a lo largo del tiempo, pues gran parte de la investigación utiliza diseños transversales (1).

1.3 Factores de riesgo asociados a la multimorbilidad

En la literatura se recogen una serie de determinantes en la MM, algunos de ellos no modificables, como el sexo, la etnicidad y el estatus socioeconómico; y otros modificables, como los comportamientos relacionados con la salud y las exposiciones ambientales (1).

Numerosos estudios han indicado que la MM es más común en mujeres, aunque los motivos de esta disparidad no son del todo claros (39,40). Una explicación plausible, más que la influencia biológica del sexo en la ocurrencia de determinadas enfermedades, es que estas diferencias podrían ser debidas a factores socioculturales, contextuales o económicos (41). Además, en algunos contextos las mujeres sufren en mayor medida los efectos de la pobreza y desigualdad, lo que da lugar a una peor atención médica y a la complicación del estado de salud (1).

Por otro lado, el estudio de la relación entre la etnicidad y el riesgo de MM, es complejo, en parte por la definición de etnicidad empleada en cada estudio. Kalgotra et al. (2020) en un reciente estudio, analizaron redes de MM entre diferentes grupos étnicos en Estados Unidos, a partir de un extenso registro médico electrónico. Sus resultados sugieren que existen redes de MM distintas entre los grupos étnicos estudiados, siendo la relación entre trastornos infecciosos y parasitarios, con trastornos respiratorios y genitourinarios, mayor en Afroamericanos (42). Y que la relación entre trastornos mentales junto con enfermedades respiratorias y musculoesqueléticas, es más prevalente en personas blancas (42). Quiñones et al. (2019), a partir del estudio *Health and Retirement Study* (HRS, cohorte poblacional de personas mayores de EEUU), encontraron que los participantes negros no hispanos eran los que tenían una mayor proporción de MM, seguidos de los blancos no hispanos, comparado con los hispanos (43). De un modo similar al caso del sexo, la etnicidad podría estar actuando como un indicador socioeconómico más que un determinante *per se*, por lo que su estudio debería contemplar el efecto de variables socioculturales, económicas y contextuales.

El estatus socioeconómico muestra, consistentemente, una relación inversa con la MM, es decir, a menor nivel socioeconómico, mayor prevalencia de ésta (39). El estudio de la relación entre el estatus socioeconómico y la MM ha utilizado distintos indicadores como el nivel educativo, el nivel de ingresos, el tipo de ocupación y la

pobreza (44). El nivel de educación ha sido comúnmente utilizado, mostrando que un bajo nivel educativo está asociado con una mayor proporción de MM. Del mismo modo, en áreas con mayor deprivación, hay una mayor prevalencia de ENT co-ocurrentes. Sin embargo, la relación con el nivel de ingresos es menos clara, sugiriendo que en determinados casos, un mayor nivel de ingresos podría estar relacionado con estilos de vida menos saludables, y a su vez, con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas de salud (44).

Como factores de riesgo modificables, encontramos aquellos relacionados con los estilos de vida. El consumo de tabaco y alcohol han sido ampliamente estudiados como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de salud independientes. En cambio, el estudio de éstos en una mayor presencia de MM da lugar a resultados menos concluyentes. Algunos estudios han encontrado asociación entre el consumo de tabaco y una mayor prevalencia de MM, aunque algunos sólo en personas fumadoras de entre 40 y 49 años (45), otros sólo en ex fumadores (46,47), y otros sólo en personas con determinadas enfermedades crónicas de salud, como diabetes (48). Otros estudios, en cambio, no han encontrado esta asociación (49,50). Del mismo modo, la relación entre el consumo de alcohol y la MM, ha dado lugar a resultados contradictorios, sugiriendo que hay más factores involucrados (47,49,51). Por ejemplo, en personas con mayor presencia de enfermedades, el consumo de alcohol puede ser menor a causa de pautas médicas fijadas por el/la profesional de la salud.

Las investigaciones realizadas sobre el rol de la actividad física y el sedentarismo en el riesgo de MM sugieren que hay un incremento de MM en aquellas personas que son menos activas físicamente (48,52,53). Así pues, existe una relación entre sedentarismo y MM, aunque también podría significar que aquellas personas con mayor número de enfermedades tienen mayores restricciones en la movilidad asociadas a sus enfermedades crónicas de salud (1,54). Por otro lado, un menor número de estudios se han llevado a cabo sobre el efecto de la dieta en el riesgo de MM. En algunos estudios no se ha encontrado una asociación entre ambas variables (47), y en otros se ha visto que un menor consumo de productos vegetales está asociado a una mayor progresión a MM (48,55).

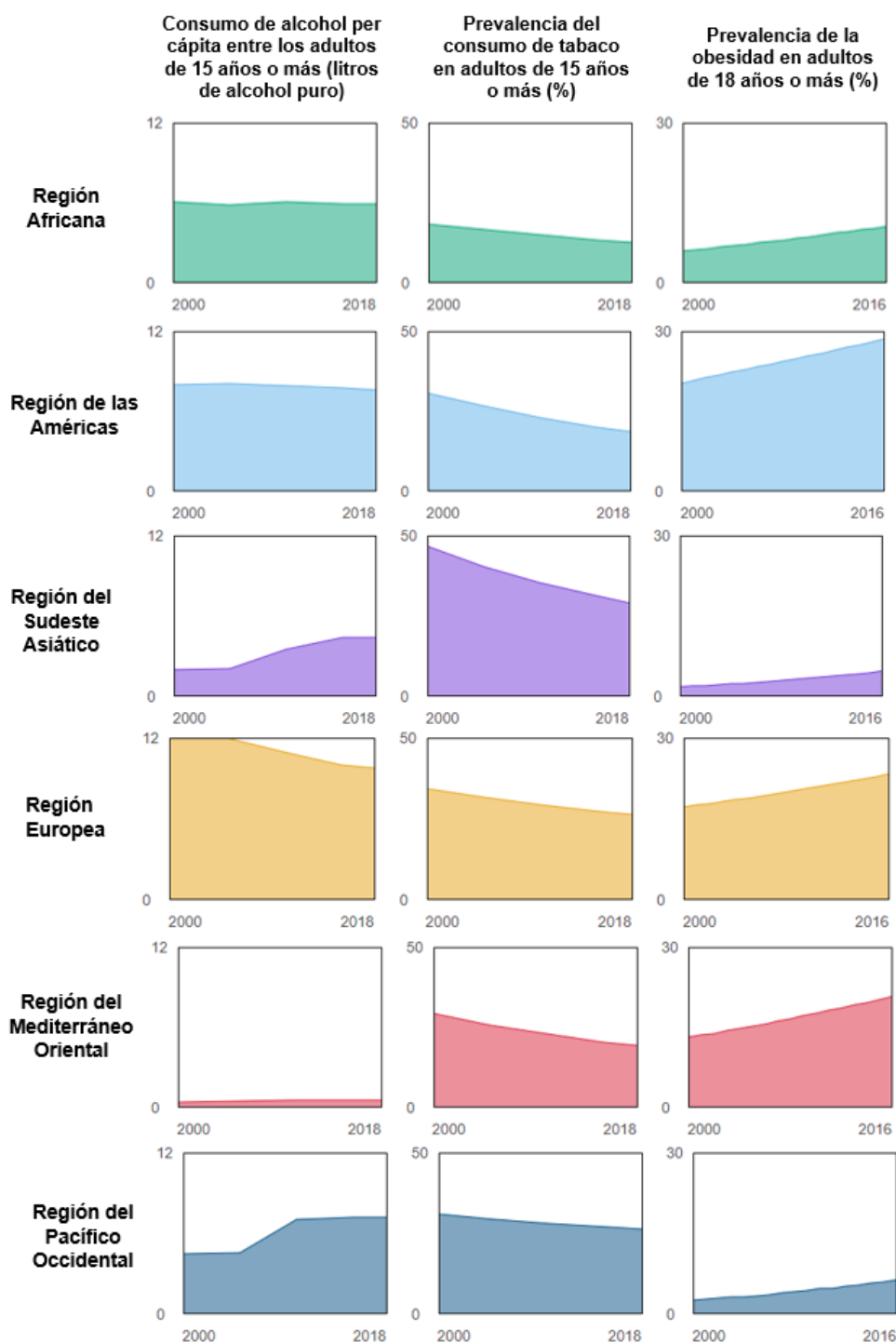
Finalmente, las exposiciones ambientales como los contaminantes, determinadas por el lugar de residencia y/o la ocupación desarrollada, podrían repercutir en el riesgo de determinadas ENT, como EPOC y en la MM. La evidencia sugiere que en áreas urbanas con mayor densidad de población hay un mayor riesgo a sufrir determinadas ENT (56,57). Esto cobra un especial sentido cuando analizamos el incremento de enfermedades crónicas de salud co-ocurrentes en PIBM, donde está teniendo lugar una rápida urbanización (1).

A pesar de la evidencia presentada, estos factores de riesgo deberían ser estudiados longitudinalmente con el objetivo de esclarecer la direccionalidad de estas relaciones, dado que gran parte de los resultados parten de estudios transversales, donde tan sólo puede verse si hay relación entre las variables de estudio. Además, deben tomarse en consideración los cambios que están experimentando determinados factores de riesgo, como el consumo de alcohol y de tabaco, y la obesidad, en las diferentes regiones mundiales, en la incidencia de ciertas ENT. En la Figura 6, se presenta la evolución desde el año 2000 al 2016 en prevalencia de consumo de alcohol, tabaco y obesidad, en diferentes regiones mundiales de acuerdo a datos de la

OMS (58). Concretamente, la obesidad es un factor que ha ido en aumento en los últimos años en todas las regiones estudiadas, mientras que el consumo de tabaco ha experimentado una disminución.

Figura 6

Cambios en la prevalencia de factores de riesgo para ENT, por regiones



Nota: El tabaco y la obesidad son prevalencias estandarizadas por edad

Fuente. Adaptado de World Health Statistics 2020 visual summary. Disponible en: www.who.int/data/gho/whs-2020-visual-summary

1.4 Impacto de las enfermedades crónicas y la multimorbilidad en la cognición y en el funcionamiento de las personas

1.4.1 Cognición, enfermedades crónicas y multimorbilidad

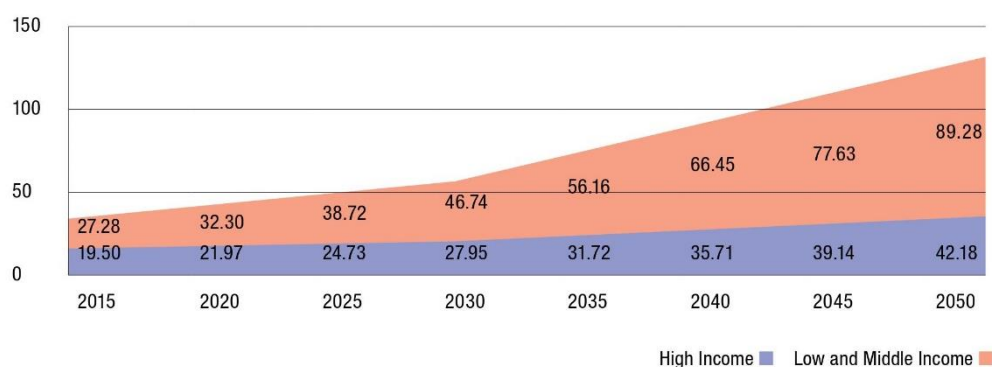
Así como con las enfermedades crónicas, el envejecimiento de la población trae consigo un incremento en la prevalencia de trastornos neurodegenerativos, como la demencia. La demencia es un síndrome en el que se produce un deterioro de la función cognitiva más pronunciado del que se podría esperar debido a la edad. La afectación se produce en diferentes funciones cognitivas, como la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, la capacidad de cálculo y de aprendizaje, el lenguaje y el razonamiento. Esta afectación suele ir acompañada de dificultades en el control emocional, comportamiento social y la motivación (59).

La demencia, a nivel global, es una de las principales causas de discapacidad y dependencia en población de mayores. Sus implicaciones pueden ser físicas, psicológicas, sociales y económicas, y no se limitan a quien la padece, sino que se extienden a sus cuidadores, familiares y a la sociedad como conjunto (60).

Según datos de la OMS, en el mundo hay casi 50 millones de personas con demencia, encontrándose casi un 60% en PIBM. Se espera que esta cifra aumente a 82 y a 152 millones en 2030 y 2050, respectivamente (59,61) (Figura 7). La demencia, además de no disponer de un tratamiento para su cura o alteración de su curso progresivo, supone un gran reto para los sistemas de salud, dadas las alteraciones funcionales graves, la necesidad de atención a largo plazo y los grandes costes para la sociedad. Se estima que el coste mundial total de demencia en 2015 fue de 818.000 millones de dólares, y que se elevará a 2 trillones de dólares en 2030 (60).

Figura 7

Crecimiento en el número de personas con demencia (millones) en países de ingresos altos (PIA) y de ingresos bajos y medianos (PIBM)



Fuente. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends.

Previamente a la demencia, tiene lugar el deterioro cognitivo leve (DCL), que se refiere a un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, e implica un deterioro en una o más áreas cognitivas que no llega a cumplir los criterios de demencia, ni tampoco es normal para la edad del sujeto (62). Así pues, las personas con DCL constituyen una población de riesgo para el desarrollo posterior de demencia. De este modo, el estudio de los factores asociados para una detección precoz, son prioritarios en salud pública.

La evidencia científica señala algunos factores que se encuentran relacionados con el DCL y la demencia, como sería el caso de algunas ENT, la depresión o factores relacionados con los estilos de vida, como el consumo de tabaco, la inactividad física y una dieta poco saludable, que serían factores de modificables potenciales para reducir el riesgo de demencia (63). En particular, algunas enfermedades crónicas de salud, como la diabetes, el accidente cerebrovascular y la enfermedad cardiovascular, están causalmente asociadas a la pérdida neuronal, contribuyendo al deterioro cognitivo (64,65).

Sin embargo, el efecto de la comorbilidad y la MM ha sido menos estudiado, a pesar de que se considera que la MM puede contribuir a un mayor riesgo de DCL (66,67). Vassilaki et al. (2015), en una muestra de individuos cognitivamente sanos al inicio del estudio, hallaron que el riesgo de demencia o DCL era mayor en aquellas personas que presentaban MM (Hazard ratio [HR]=1,38, 95% intervalo de confianza [IC]=1,05-1,82), y que este efecto era mayor en aquellos individuos que tenían cuatro o más enfermedades crónicas ([HZ]=1,61, [IC95%=1,21-2,13]) (66). De un modo similar, Koyanagi et al. (2018), en un estudio realizado con datos del *WHO Study on global AGEing and adult health* (SAGE), encontraron que algunas enfermedades crónicas, la MM y un mayor número de enfermedades crónicas, estaban significativamente asociadas a una mayor probabilidad de DCL (68). Por otro lado, en un estudio analizaron la co-ocurrencia de depresión y el deterioro cognitivo en una muestra de mayores de Panamá y su asociación con la MM (69). Encontraron que estar diagnosticado de tres o más ENT estaba asociado con una mayor probabilidad de depresión, mientras que tener cuatro o más enfermedades crónicas, estaba asociado con la co-ocurrencia de depresión y deterioro cognitivo (69).

La experiencia clínica sugiere que los pacientes con demencia que presentan comorbilidad física progresan más rápidamente que aquellos que no la tienen (70). Existen diferentes factores que podrían explicar la asociación entre el deterioro cognitivo y la MM. Por un lado, determinadas combinaciones de enfermedades podrían actuar sinérgicamente acelerando el deterioro cognitivo (66,70). Por ejemplo, la enfermedad cardíaca es un factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular, y la ocurrencia de ambas condiciones supondría un riesgo para el deterioro cognitivo. Por otro lado, la edad y el envejecimiento estarían relacionados, ya que, a mayor edad, mayor incidencia de enfermedades. En el estudio de Vassilaki et al. (2015), concluyeron que la MM a mayor edad incrementaba el riesgo de deterioro cognitivo y que además, una mayor duración de la enfermedad crónica podría tener un efecto mayor en el deterioro (66). Otro factor relacionado podría ser que, en muchas ocasiones, cuando los pacientes presentan enfermedades crónicas co-ocurrentes puede darse que se priorice la atención médica sobre una condición sobre las demás, lo que resultaría en una atención inadecuada ya que no toma en consideración las interacciones entre enfermedades y fármacos (71,72). Este fenómeno es todavía más

complejo en el caso de pacientes con demencia o Alzheimer, donde existirían dificultades para recordar la medicación que se debe tomar, así como los síntomas experimentados (73). Por último, la toma de múltiples medicamentos en las personas con MM, podría contribuir al riesgo de DCL y demencia (66).

1.4.2 Multimorbilidad y deterioro funcional

Un creciente cuerpo de conocimiento apunta a que el funcionamiento físico y cognitivo están interrelacionados (74,75). Las limitaciones físicas y deterioro del estado cognitivo de la persona, consecuencia de la MM, repercuten en el curso y tratamiento de las enfermedades, y como consecuencia agrava e incrementa la MM. Por este motivo es esencial tener en cuenta no sólo los diagnósticos médicos, sino la interacción entre las ENT y el estado funcional de la persona. De acuerdo con Larrañaga et al. (2019), la concepción unidireccional en la que la MM tiene como consecuencia un deterioro funcional es inapropiada, pues considerar esta relación como algo circular representaría mejor las necesidades sociales y de salud de las personas, especialmente de los mayores (76).

En relación al estado cognitivo, los estudios realizados con datos longitudinales, muestran que las dificultades en el desempeño de las actividades de la vida diaria son mayores en aquellas personas con deterioro cognitivo, y que, a su vez, el deterioro cognitivo está correlacionado con un peor desempeño de las actividades de la vida diaria a lo largo del tiempo (69). Y en conjunto, los pacientes con múltiples enfermedades crónicas y/o con demencia, podrían tener más dificultades en actividades de la vida diaria, repercutiendo en su estado de salud general, funcionamiento y autocuidado (73). Así pues, se trataría de una interacción compleja.

1.4.2.1 Indicadores de funcionamiento independiente o envejecimiento saludable

En relación al funcionamiento independiente y al estado de salud global de la persona, surge la expresión de “envejecimiento saludable”, que es definida por la OMS como “el proceso continuo de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez” (77,78). La capacidad funcional de la persona está determinada por su capacidad intrínseca y su entorno. Con el objetivo de capturar la capacidad intrínseca, se ha propuesto considerar capacidades físicas y mentales, tales como vitalidad, sentidos (audición y visión), locomoción, funciones cognitivas y psicología (79). De este modo, empleando una herramienta que refleje el estado de salud funcional de la persona, sería más adecuado estimar el estado de salud de acuerdo a la capacidad funcional de la persona a lo largo del tiempo, en lugar de basarse únicamente en la presencia de enfermedades y/o comorbilidades.

Existen diferentes medidas de funcionamiento físico que permiten evaluar si la persona tiene un funcionamiento independiente o su nivel de envejecimiento saludable. Por ejemplo, la velocidad a la hora de caminar y la fuerza de agarre, son dos indicadores comunes utilizados habitualmente en medicina geriátrica (76). Por otro lado, biomarcadores, como la presión arterial, la capacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria o evaluaciones subjetivas son comúnmente utilizadas con tal fin (80). Además, es frecuente la combinación de distintos indicadores para

lograr uno global del estado de salud y funcionamiento de la persona. Sin embargo, los índices o escalas existentes sobre envejecimiento saludable están limitados a poblaciones concretas, lo que dificulta la comparabilidad entre países y regiones (81).

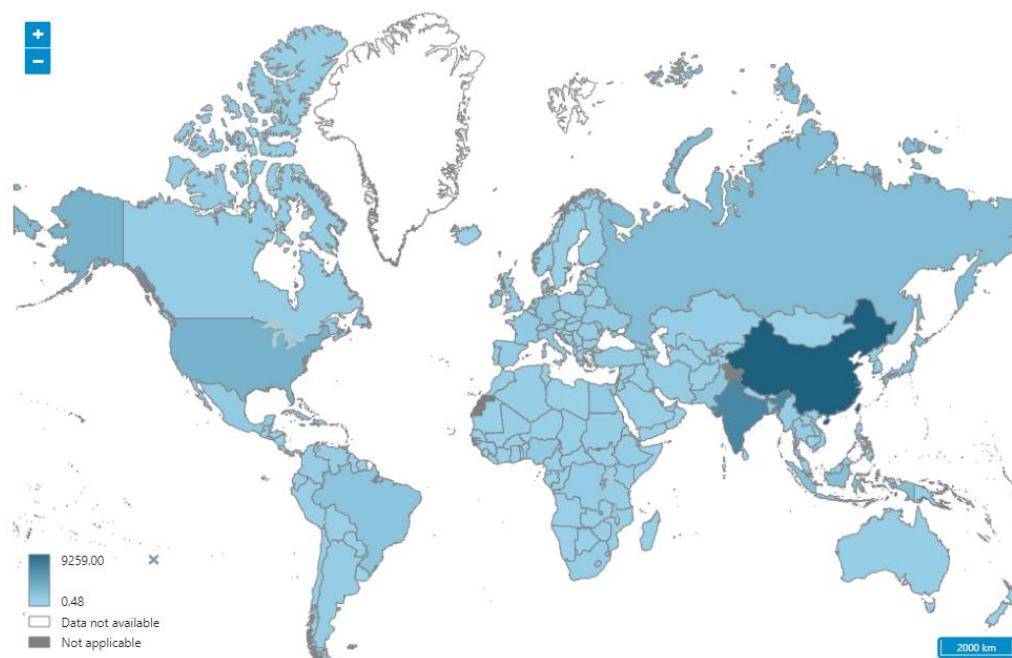
En el seno del proyecto ATHLOS, se ha desarrollado una escala de salud funcional, física y cognitiva, empleando la línea base de todos los estudios de cohortes que lo conforman (82). Esta escala está constituida por una serie de ítems sobre capacidad intrínseca y habilidad funcional, basados en el concepto de envejecimiento saludable de la OMS (78). Para ello, se armonizaron y dicotomizaron 39 variables (Anexo 5), indicando presencia o ausencia de dificultades. Las puntuaciones finales se estimaron para todos los individuos y se convirtieron a puntuaciones T, con media de 50 y desviación estándar de 10.

1.4.2.1 Mortalidad asociada a enfermedades crónicas

Tal y como se ha referido con anterioridad, las ENT, se han convertido en la principal causa de muerte y discapacidad en las diferentes regiones del mundo, a pesar de ser prevenibles mediante el control de ciertos factores de riesgo, como el consumo de tabaco y alcohol, el sedentarismo y la obesidad (12). Asimismo, muchos estudios han mostrado que tanto las ENT como las limitaciones funcionales pueden ser buenos predictores independientes de mortalidad (83,84). En la Figura 8, se presenta el total de muertes (por 100.000) debido a ENT en el año 2020.

Figura 8

Total de muertes atribuidas a ENT (por 100.000)



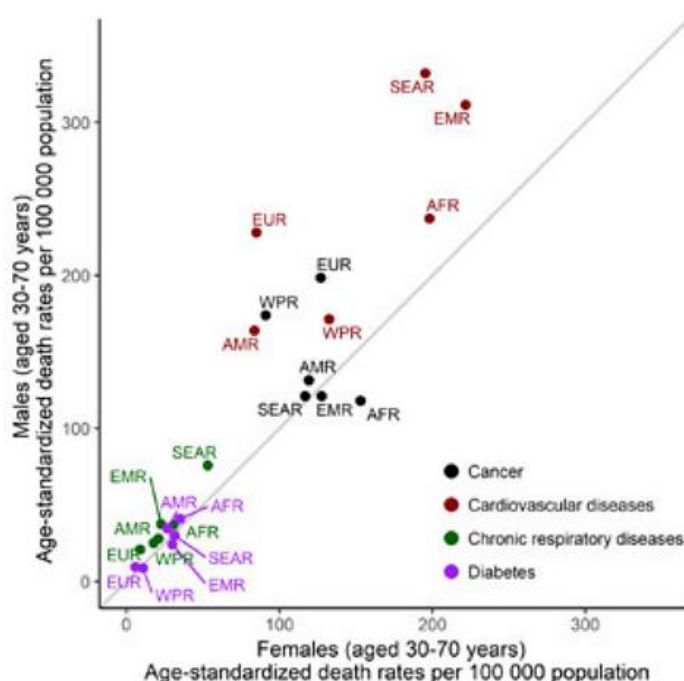
Fuente: World Health Organization. World Health Data Platform. Total NCD Deaths (in thousands). Disponible en:

[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-ncd-deaths-\(in-thousands\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-ncd-deaths-(in-thousands))

Como cabe esperar, existen diferencias entre regiones en cuanto a la prevalencia de determinadas enfermedades, así como en la mortalidad asociada a éstas. Concretamente, las enfermedades cardiovasculares superan al cáncer en cuanto al riesgo de muerte prematura, a excepción de la región de las Américas, donde el cáncer es la razón principal de muerte prematura en mujeres (13). En la Figura 9, pueden verse las tasas estandarizadas por edad de muerte prematura de las ENT más comunes, las diferencias entre regiones mundiales establecidas por la OMS, por sexo. En el Anexo 4 se recogen las regiones mencionadas y los territorios que comprenden.

Figura 9

Tasas estandarizadas por edad (por 100.000 habitantes) de muerte prematura por las cuatro principales ENT, 2016



Fuente. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. *Nota.* AFR, WHO African Region; AMR, WHO Region of the Americas; EMR, WHO Eastern Mediterranean Region; EUR, WHO European Region; SEAR, WHO South-East Asia Region; WPR, WHO Western Pacific Region.

Sin embargo, en algunas enfermedades crónicas de salud, como la EPOC, existe una carencia de datos epidemiológicos sobre su prevalencia y distribución, en parte debido a la diversidad de métodos utilizados para su diagnóstico y clasificación (85,86). Como consecuencia, la información sobre su prevalencia y mortalidad asociada es bastante heterogénea, dificultando la obtención de información consistente y la comparabilidad entre regiones. El estudio de la prevalencia y mortalidad asociada a EPOC es relevante dado que se espera que se convierta en la tercera causa de muerte mundial en 2030 (87). Por tanto, el estudio del riesgo de

mortalidad en personas con EPOC, así como su asociación con distintas variables relacionadas con el estado de salud funcional de la persona, permitiría la identificación de personas en riesgo, para de este modo fomentar la creación de intervenciones y medidas preventivas para esta enfermedad crónica.

1.5 Justificación de la tesis

De acuerdo con la bibliografía, la MM, debido a los cambios demográficos experimentados y a una mayor exposición a factores de riesgo relacionados con estilos de vida y exposiciones ambientales, es cada vez más común, ya no sólo en los PIA, sino también en los PIBM (1,6,7). Sin embargo, las investigaciones se han centrado mayormente en los PIA, siendo los datos sobre los PIBM más escasos (1,38). De igual modo, su estudio se ha centrado en población de mayores (60 años o más), a pesar de ser frecuente en personas más jóvenes (20,35).

Por tanto, se requieren estudios poblacionales suficientemente grandes que recojan información de países con diferentes niveles de ingresos y diferentes grupos de edad, para poder realizar comparaciones en la prevalencia de enfermedades crónicas de salud y los patrones de MM; y estudiar la asociación con determinadas variables, como sociodemográficas, económicas, estilos de vida y estado de salud.

Asimismo, la presencia de ENT y MM suele estar asociada a una peor cognición y a un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve, así como a una peor evolución a lo largo del tiempo (64,65). Del mismo modo, factores como la edad y algunos estilos de vida, como el sedentarismo, parecen estar involucrados en un deterioro más acelerado (63). Debido a la inexistencia de tratamientos efectivos para enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, conocer qué variables se asocian a un peor funcionamiento cognitivo en la población resulta especialmente útil. Muchas de estos factores, como los estilos de vida, son variables potencialmente modificables, y por tanto, programas de prevención y promoción de la salud podrían ser claves para prevenir el deterioro cognitivo de las personas mayores.

Por consiguiente, es necesario estudiar longitudinalmente cómo evoluciona el funcionamiento cognitivo mediante trayectorias de cognición y el estudio de las variables asociadas a cada una de éstas, incluyendo la presencia de ENT y MM, el efecto de la edad y de determinados estilos de vida.

Finalmente, la EPOC se ha convertido en una de las mayores causas de muerte y discapacidad en diferentes partes del mundo, aunque las diferentes metodologías para su evaluación han dificultado la obtención de datos sobre su prevalencia y mortalidad asociada (85-87). Además, la EPOC está relacionada con limitaciones funcionales que repercuten en la calidad de vida de quienes la padecen (88,89).

Así pues, la disponibilidad de una base de datos homogénea y longitudinal, que incorpore suficientes países y grupos poblacionales, permitiría realizar comparaciones en su prevalencia, así como en el riesgo de mortalidad y las variables asociadas. Al mismo tiempo, la inclusión de una variable que recoja diferentes aspectos sobre el estado funcional de la persona, basados en el concepto de

“envejecimiento saludable”, esclarecería la relación entre EPOC y funcionamiento y se podría analizar su rol como predictor de mortalidad en personas con EPOC.

El estudio de estas brechas de la literatura podría hacer posible el establecer perfiles de pacientes según sus patrones de MM, factores de riesgo presentes y funcionamiento. Esto podría a la vez ayudar en la orientación de futuras políticas de salud, a establecer programas de manejo oportunos, así como a diseñar guías de práctica clínica para que los profesionales puedan ofrecer una atención sanitaria óptima.

CAPÍTULO 2.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

En el contexto del envejecimiento de la población, distintos aspectos siguen sin esclarecerse en relación a las enfermedades crónicas de salud, la multimorbilidad, su asociación con el deterioro cognitivo, la mortalidad y el nivel de funcionamiento de las personas. La presente tesis se basa en estudios observacionales, donde múltiples hipótesis pueden ser testadas. Las hipótesis específicas en esta tesis son las siguientes:

1. En ambos grupos de países (países de ingresos altos o países de ingresos bajos y medianos) se espera encontrar patrones de multimorbilidad equivalentes.
2. Las mujeres tendrán una mayor probabilidad de estar clasificadas en patrones de multimorbilidad, especialmente en aquellos caracterizados por una mayor prevalencia de depresión.
3. La clase latente con menor prevalencia de multimorbilidad, se caracterizará por un mayor nivel educativo y de ingresos, así como la presencia de práctica de ejercicio físico.
4. Esperamos encontrar al menos dos trayectorias de cognición diferentes, en las que se espera ver dos tendencias: una de ellas tendrá un mejor funcionamiento previo y trayectoria estable y otra tendrá un desempeño bajo inicial y una mayor tasa de deterioro durante el seguimiento.
5. Se espera encontrar una prevalencia más alta de enfermedades crónicas de tipo cardiovascular (hipertensión, angina de pecho y accidente cardiovascular) en la trayectoria de cognición caracterizada por un desempeño bajo inicial y una mayor tasa de deterioro.
6. Variables sociodemográficas, como tener un nivel educativo más bajo y un nivel socioeconómico menor, estarán asociadas a un peor estado cognitivo y a una mayor tasa de deterioro a lo largo del tiempo.
7. Se espera encontrar una asociación entre determinados estilos de vida, como un mayor consumo de tabaco y poca actividad física, y un peor estado cognitivo con mayor tasa de deterioro a lo largo del seguimiento.
8. Esperamos encontrar un mayor riesgo de mortalidad en las personas diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, comparadas con aquellas sin diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
9. Se espera que el riesgo de mortalidad difiera según las puntuaciones en la escala de salud funcional, física y cognitiva. Las personas con menores puntuaciones tendrán un mayor riesgo de mortalidad y aquellas personas con puntuaciones más elevadas, tendrán un menor riesgo de mortalidad.
10. El riesgo de mortalidad asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica diferirá de acuerdo a la puntuación en la escala de salud funcional, física y cognitiva. A mayores puntuaciones en la escala, menor riesgo de mortalidad asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es lograr un mejor entendimiento de las enfermedades crónicas de salud y funcionamiento en población general de mediana edad (50-64) y mayores (65+) desde un punto de vista epidemiológico. Para ello, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar patrones de multimorbilidad en diferentes regiones mundiales, (consideradas países de ingresos altos o países de ingresos bajos y medianos) y analizar si existen diferencias entre estas regiones en cuanto a estos patrones (es decir, si las enfermedades no transmisibles se agrupan de manera distinta).
2. Identificar las variables que actúan como factores de riesgo modificables (por ej. consumo de tabaco, ejercicio físico) y no modificables (por ej. sexo, nivel educativo, nivel socioeconómico) asociados con los patrones de multimorbilidad.
3. Identificar diferentes trayectorias de cognición (de acuerdo a las puntuaciones en memoria verbal inmediata y diferida) en una muestra representativa española de personas de mediana edad y mayores a lo largo de 7 años.
4. Determinar si la presencia de enfermedades de tipo cardiovascular está asociada a trayectorias de cognición caracterizadas por peor cognición y/o a un deterioro cognitivo más acelerado.
5. Identificar variables de riesgo o de protección relacionadas con las diferentes trayectorias de cognición.
6. Determinar el riesgo de mortalidad en las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
7. Identificar el riesgo de mortalidad según las puntuaciones en la escala de salud funcional, física y cognitiva.
8. Determinar si el riesgo de mortalidad asociado a la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en población general difiere según la puntuación en la escala de salud funcional, física y cognitiva.

CAPÍTULO 3.

Métodos y resultados

CAPÍTULO 3. Artículo 1

Multimorbidity patterns in low-middle and high income regions: a multiregion latent class analysis using ATHLOS harmonised cohorts

Ivet Bayes-Marin
Albert Sanchez-Niubo
Laia Egea-Cortés
Hai Nguyen
Matthew Prina
Daniel Fernández
Josep Maria Haro
Beatriz Olaya

BMJ Open. 2020 Jul 19;10:e034441.

BMJ Open Multimorbidity patterns in low-middle and high income regions: a multiregion latent class analysis using ATHLOS harmonised cohorts

Ivet Bayes-Marin ^{1,2,3} Albert Sanchez-Niubo ^{1,2} Laia Egea-Cortés ⁴
 Hai Nguyen ⁵ Matthew Prina ⁵ Daniel Fernández ^{2,6}
 Josep Maria Haro ^{1,2,3} Beatriz Olaya ^{1,2}

To cite: Bayes-Marin I, Sanchez-Niubo A, Egea-Cortés L, *et al.* Multimorbidity patterns in low-middle and high income regions: a multiregion latent class analysis using ATHLOS harmonised cohorts. *BMJ Open* 2020;**10**:e034441. doi:10.1136/bmjopen-2019-034441

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034441>).

Received 19 September 2019
 Revised 17 May 2020
 Accepted 27 May 2020

ABSTRACT

Objectives Our aim was to determine clusters of non-communicable diseases (NCDs) in a very large, population-based sample of middle-aged and older adults from low- and middle-income (LMICs) and high-income (HICs) regions. Additionally, we explored the associations with several covariates.

Design The total sample was 72 140 people aged 50+ years from three population-based studies (English Longitudinal Study of Ageing, Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe Study and Study on Global Ageing and Adult Health) included in the Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies (ATHLOS) project and representing eight regions with LMICs and HICs. Variables were previously harmonised using an ex-post strategy. Eight NCDs were used in latent class analysis. Multinomial models were made to calculate associations with covariates. All the analyses were stratified by age (50–64 and 65+ years old).

Results Three clusters were identified: ‘cardio-metabolic’ (8.93% in participants aged 50–64 years and 27.22% in those aged 65+ years), ‘respiratory-mental-articular’ (3.91% and 5.27%) and ‘healthy’ (87.16% and 67.51%). In the younger group, Russia presented the highest prevalence of the ‘cardio-metabolic’ group (18.8%) and England the ‘respiratory-mental-articular’ (5.1%). In the older group, Russia had the highest proportion of both classes (48.3% and 9%). Both the younger and older African participants presented the highest proportion of the ‘healthy’ class. Older age, being woman, widowed and with low levels of education and income were related to an increased risk of multimorbidity. Physical activity was a protective factor in both age groups and smoking a risk factor for the ‘respiratory-mental-articular’.

Conclusion Multimorbidity is common worldwide, especially in HICs and Russia. Health policies in each country addressing coordination and support are needed to face the complexity of a pattern of growing multimorbidity.

BACKGROUND

By 2050, the population aged 60 years and older is expected to reach 2 billion worldwide compared with 900 million in 2015.¹ Along with this rapid increase, the

Strengths and limitations of this study

- This study used a large, harmonised, multiregional database, which allowed us to compare two age groups as well as disease prevalence in regions with differing incomes.
- The presence or absence of the non-communicable diseases was based on self-reported measures, and thus might be affected by measurement errors or lack of accuracy.
- Only common diseases across studies were included in the analyses, so this might have led to a smaller number of latent classes or to different clusters.
- When performing latent class analysis, we forced the solution as we aimed to do comparisons among age subsamples and regions in terms of disease prevalence as well as protective and risk factors.
- The use of multiple imputations for missing data in the covariates could carry some bias.

incidence of chronic conditions (CCs) or non-communicable diseases (NCDs) is also on the rise, having become the leading cause of morbidity and disability worldwide.²

Multimorbidity, defined as the co-existence of two or more CCs, is more common in older adults and is often more prevalent in people of lower socioeconomic status.³ Multimorbidity is thought to account for 65% of total healthcare expenses in high-income countries (HICs) because of the huge associated healthcare utilisation.⁴ Due to the increasing prevalence of multimorbidity, the managing of multiple conditions has become an unavoidable international research priority because of the high impact on the quality of life of patients and caregivers and on healthcare systems.³

Most studies on the prevalence of multimorbidity in older people come from HICs, while data from middle-aged adults and



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
 Dr Albert Sanchez-Niubo;
albert.sanchez@pssjd.org



low- and middle-income countries (LMICs) are much more limited.^{5–8} LMICs are experiencing an increase in life expectancy that, together with changes in lifestyle and environment exposures, is triggering changes in their disease burden profile.^{3–9} Few studies have compared patterns of multimorbidity between HICs and LMICs. Afshar *et al*¹⁰ used population-based chronic disease data from the World Health Survey to compare multimorbidity prevalence across 27 LMICs and 1 HIC and used gross domestic product (GDP) to study intercountry socio-economic differences. They found high multimorbidity prevalence in all countries and a positive but non-linear relationship between country GDP and multimorbidity prevalence, suggesting the influence of other factors, such as lifestyles, social conditions and differences across health systems. Four latent classes were identified in a cross-sectional sample of Australian seniors aged 50 years and over, using self-reported diagnosis of 11 conditions, including cancer and Parkinson's disease.¹¹ Another study, focusing on complex healthcare needs of Italian elderly people, found five clusters using 15 diseases.¹² A study conducted in a sample of 162 283 people from a survey of Danish population identified seven latent classes considering 15 chronic diseases and seven age groups, ranging from 16 to 104 years.¹³ These differences could be explained in light of variations in collection methods, data sources, populations, diseases included and the analysis performed.^{11–14–15}

Similarly, the lack of study of differences in multimorbidity between HICs and LMICs may be due to the use of different methodologies, which might hinder comparisons of prevalence and multimorbidity patterns across countries. The integration of data from different studies would allow us to determine differences across regions and cohorts, as well as to explore risk and protective factors involved in the clustering of CCs, thereby improving our understanding of the problem and the creation of adapted medical guidelines.

This study aimed to (a) identify multimorbidity clusters in middle-aged (50–64 years) and older adults (+65 years) from different regions, classified as LMICs and HICs; (b) investigate the associations between multimorbidity clusters and sociodemographic, economic, lifestyles and health status variables and (c) explore differences across regions.

METHODS

Study design and data extraction

The present study used data from the Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies (ATHLOS) project.¹⁶ Longitudinal data from 17 international cohort studies related to health and ageing were harmonised with the aim of obtaining an integrated dataset and achieving a better understanding of ageing and health processes.

We selected three studies due to their inclusion of the variables of interest and the possibility of comparing

HICs and LMICs. Baseline samples of the following studies were included in the analyses: the WHO's Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE),¹⁷ the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)¹⁸ and the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe Study (SHARE).¹⁹ These panel studies included non-institutionalised people aged 50 years and older. SAGE comprises six LMICs according to The World Bank Classification,²⁰ namely Ghana, South Africa, Mexico, India, China and Russia; ELSA includes the English population and SHARE covers 11 countries of the European Union and Israel at baseline, considered as HICs.²⁰

The analyses presented focused on people aged 50 years and older who were part of the core sample of each study and who completed a non-proxy interview at baseline. We excluded from the analyses those participants who participated via proxy due to cognitive problems or severe physical limitations. Moreover, people with missing values in sex and age were excluded, resulting in a final sample of 72 140 individuals. Mexico was excluded from the analyses due to the high percentage of missingness in the variables of interest (see online additional file 1: table S1).

Patient and public involvement

No patient involved.

Variables

The following variables were the result of a stringent, ex-post harmonisation process using systematic harmonisation methodology and tools from Maclstrom Research.²¹

Eight NCDs were used to conduct the analysis, including those that were available in the three studies: diabetes, hypertension, asthma, chronic lung disease, joint disorders (arthritis, rheumatism or osteoarthritis), angina or myocardial infarction, stroke and depression. The presence or absence of these conditions was self-reported and based on a medical diagnosis. Depression was assessed with standardised tools, such as the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) in the SAGE study, the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in ELSA and the EURO-D in SHARE.^{22–24} A dichotomous variable (yes/no) was created using the indicated cut-off score for each tool and population based on previous studies.^{22–25–26}

Self-reported demographic variables included age, sex, level of education (primary or less, secondary and tertiary), marital status (single, married or currently cohabiting, separated or divorced, and widowed) and quintiles of household wealth (first quintile indicating lowest level). Lifestyles and health behaviours were 'ever smoked' any type of tobacco and physical activity referring to the practice of vigorous exercise during the last 2 weeks, both coded as *yes* or *no*. Other health-related variables were self-rated health (good, moderate or poor), presence or absence of loneliness feelings in the last week, difficulties in activities of daily living (ADL), cognitive performance and number of diseases.



To assess difficulties in ADL, we used a set of daily self-care activities, which were common across studies, such as problems in using the toilet, bathing or showering, getting dressed, eating, moving, or getting in or out of bed. Each of the ADL difficulties was coded into a *yes/no* if the person answered 'severe' or 'extreme/cannot do it'. To build the set of ADL difficulties, we coded *yes* if the person reported at least one difficulty in any of the six items.

Immediate and delayed recall was assessed using the 10-word learning list task and verbal fluency utilising the animal naming test.²⁷ Continuous total scores were used to perform the analyses. Number of diseases was built by adding up the occurrences of all the above-mentioned NCDs.

Finally, a seven-level regional membership variable was created in order to analyse regional differences, based on the WHO and the United Nations Statistical Division (UNSD) regional classification.^{28 29} Moreover, the World Bank Classification was used to classify these regions into HICs or LMICs.²⁰ SAGE includes Africa (Ghana and South Africa), China and India, all of them considered as LMICs. SHARE countries were grouped into three regions: Northern Europe (Denmark, Sweden), Southern Europe (Greece, Italy and Spain) and Western Europe (Austria, Belgium, France, Germany, Israel, Netherlands and Switzerland). ELSA and SHARE regions were considered as HICs. Ghana and South Africa were grouped together and named as Africa for practical purposes as well as due to their smaller sample size. These countries are not necessarily representative of the whole continent.

Statistical analysis

All the analyses were performed using data from the baseline. Descriptive statistics were used to summarise information regarding sociodemographic economic variables and disease prevalence among regions. CIs (95% CI) were calculated for categorical variables in order to make comparisons across regions.

Latent class analysis (LCA) was conducted stratified by age (50–64, +65 years). Eight NCDs (diabetes, hypertension, asthma, chronic lung disease, joint disorders, angina–myocardial infarction, stroke and depression) were used as observed indicators without using covariates since we aimed to identify latent classes only based on disease variables. Region was used as cluster when conducting LCA in order to accurately describe disease proportions, indicating that the subjects were not independent random draws, but rather were nested within clusters.³⁰

The optimal number of latent classes was determined using the adjusted Bayesian Information Criterion (aBIC), the consistent Akaike Information Criterion (CAIC) and the Entropy Index. Lower values of aBIC and CAIC indicate better fit, whereas Entropy Index values higher than 0.80 indicate that the latent classes are highly discriminating.³¹ The average posterior probability indicates how well a model classifies individuals into their most likely

class. Values higher than 0.70 indicate well-identified classes.³² Additionally, interpretability and clinical judgement were used.^{32 33}

Missing data in one of the indicators were handled with the full information maximum likelihood technique, assuming missing-at-random (MAR).³⁴ Missing data in the covariates were handled using multiple imputation by chained equations assuming MAR.³⁴ The imputation model included the outcome (group membership in one of the latent classes) and all the variables used in the regression models. In the online additional file 1: table S2-10, there is a report of those variables and the percentage of missingness of each region in the variables of interest.

Adjusted multinomial logistic regression models were used to assess the association between the outcome (multimorbidity classes, with the 'healthy' class as the reference category) and several variables: loneliness, ever smoked, physical activity, limitations in ADL, self-rated health, immediate recall, delayed recall and verbal fluency. The model was additionally adjusted for sex, age, marital status, education level, wealth and the region at baseline. Due to potential collinearity between income and education, we checked the significance and magnitude of the correlation between both variables. The association was small, and thus, both covariates were included as separate variables in the models. Regression models were conducted separately in 100 imputed datasets and results combined using Rubin's rules.³⁵

All analyses were conducted with Stata SE V.13.1. LCAs were performed using a Stata plugin.³⁰

RESULTS

Descriptive analysis

In table 1, the main characteristics of the sample by region are presented. The mean age ranged from 62 years (SD=9.02) in Southern Asia to 65 years (10.18) in Russia and 65 years (10.26) in England. Some 54% were women, 72% were married or cohabitating, and 39% had secondary education. Russia presented the highest number of conditions (mean 1.66) compared with Africa (0.64), China (0.80) and India (0.72).

The most prevalent conditions in the total sample were hypertension (31.2%, 95% CI=30.9% to 31.6%) and joint disorders (22.4%, 95% CI=22.0% to 22.7%). Hypertension was particularly high in Russia (56.5%, 95% CI=54.9% to 58.1%) compared with the other regions. Diabetes prevalence was greater in Southern (11.9%, 95% CI=11.2% to 12.7%) and Western Europe (10.4%, 95% CI=9.9% to 10.9%), whereas Africa and China presented the lowest proportions. Similarly, myocardial infarction–angina was highly prevalent in Russia (33.1%, 95% CI=31.6% to 34.6%), followed by countries of Northern (13.8%, 95% CI=12.8% to 14.8%), Southern (11.7%, 95% CI=11.0% to 12.4%) and Western Europe (13.1%, 95% CI=12.6% to 13.6%).



Table 1 Main characteristics of the total sample and by regions

Region	Total N=72 140	Africa* n=7950	China† n=12840	India† n=6558	Russia† n=3887	England‡ n=11 517	Northern Europe§ n=4573	Southern Europe¶ n=7465	Western Europe** n=17 350
Age, mean (SD)	64.05 (9.96)	63.60 (10.26)	63.07 (9.31)	61.80 (9.02)	65.06 (10.18)	65.06 (10.26)	64.78 (10.34)	65.02 (10.17)	64.34 (9.96)
Woman, % (95% CI)	54.0 (53.6 to 54.4)	52.3 (51.2 to 53.4)	52.9 (52.1 to 54.8)	49.6 (48.4 to 50.8)	64.6 (63.0 to 66.1)	54.6 (53.7 to 55.5)	53.2 (51.8 to 54.7)	55.4 (54.2 to 56.5)	54.1 (53.4 to 54.9)
Marital status, % (95% CI)									
Single	4.1 (4.0 to 4.3)	6.7 (6.2 to 7.3)	0.9 (0.7 to 1.6)	1.0 (0.8 to 1.2)	2.8 (2.3 to 3.4)	5.0 (4.6 to 5.4)	5.5 (4.8 to 6.2)	6.3 (5.8 to 6.9)	4.9 (4.6 to 5.3)
Married	71.5 (71.1 to 72.0)	54.5 (53.4 to 55.6)	83.5 (82.8 to 84.1)	74.1 (73.1 to 75.2)	56.1 (54.5 to 57.7)	69.1 (68.2 to 69.9)	72.4 (71.0 to 73.7)	73.3 (72.3 to 74.3)	73.3 (72.7 to 74.0)
Divorced	5.9 (5.7 to 6.2)	10.4 (9.7 to 11.1)	1.7 (1.5 to 2.0)	0.6 (0.5 to 0.9)	8.3 (7.4 to 9.2)	9.0 (8.5 to 9.5)	9.6 (8.8 to 10.5)	2.6 (2.3 to 3.0)	6.8 (6.5 to 7.2)
Widowed	18.4 (18.1 to 18.6)	27.3 (26.3 to 28.3)	13.9 (13.3 to 14.6)	24.3 (23.2 to 25.3)	32.7 (31.2 to 34.2)	16.9 (16.3 to 17.6)	12.5 (11.6 to 13.5)	17.8 (16.9 to 18.6)	14.9 (14.4 to 15.4)
Education level % (95% CI)									
Primary or less	33.4 (33.0 to 33.7)	30.5 (29.5 to 31.5)	37.9 (37.1 to 38.8)	25.5 (24.5 to 26.6)	9.9 (9.0 to 10.9)	42.4 (41.5 to 43.4)	29.6 (28.3 to 30.9)	59.4 (58.3 to 60.5)	23.2 (22.6 to 23.8)
Secondary	38.7 (38.4 to 39.1)	19.0 (18.2 to 19.9)	33.2 (32.4 to 34.0)	18.2 (17.3 to 19.2)	69.3 (67.9 to 70.8)	37.5 (36.7 to 38.4)	45.1 (43.6 to 46.5)	31.3 (30.2 to 32.3)	55.1 (54.3 to 55.8)
Tertiary	12.0 (11.9 to 12.2)	3.9 (3.5 to 4.3)	4.7 (4.3 to 5.0)	5.0 (4.4 to 5.5)	19.7 (18.5 to 21.0)	11.1 (10.6 to 11.7)	24.2 (23.0 to 25.5)	9.1 (8.4 to 9.7)	20.8 (20.2 to 21.4)
Wealth, quintiles % (95% CI)									
First (worse)	19.3 (19.1 to 19.6)	19.3 (18.4 to 20.2)	19.8 (19.1 to 20.5)	16.2 (15.3 to 17.1)	18.2 (17.0 to 19.5)	19.0 (18.3 to 19.7)	20.7 (19.6 to 21.9)	20.3 (19.4 to 21.2)	19.9 (19.3 to 20.5)
Second	19.7 (19.4 to 20.0)	19.7 (18.4 to 20.2)	19.7 (19.0 to 20.4)	18.6 (17.6 to 19.5)	19.8 (18.5 to 21.1)	19.3 (18.6 to 20.1)	20.4 (19.3 to 21.6)	20.4 (19.5 to 21.3)	19.9 (19.4 to 20.6)
Third	19.7 (19.4 to 19.9)	19.8 (18.9 to 20.7)	20.1 (19.4 to 20.8)	18.4 (17.5 to 19.4)	20.3 (19.0 to 21.6)	19.7 (18.9 to 20.4)	20.1 (19.0 to 21.3)	19.8 (18.9 to 20.7)	19.5 (18.9 to 20.1)
Fourth	19.9 (19.7 to 20.3)	20.5 (19.6 to 21.4)	20.5 (19.8 to 21.2)	21.5 (20.5 to 22.5)	20.0 (18.8 to 21.3)	19.6 (18.9 to 20.3)	19.7 (18.5 to 20.8)	19.4 (18.6 to 20.4)	19.3 (18.8 to 19.9)
Fifth (best)	20.1 (19.8 to 20.4)	20.4 (19.5 to 21.3)	19.7 (19.0 to 20.4)	24.8 (23.8 to 25.9)	21.6 (20.3 to 22.9)	19.6 (18.9 to 20.3)	18.9 (17.8 to 20.1)	18.9 (18.0 to 19.8)	19.4 (18.8 to 20.0)
No diseases, mean (SD)	1.02 (1.14)	0.64 (0.94)	0.80 (0.99)	0.72 (0.97)	1.66 (1.38)	1.19 (1.13)	1.02 (1.10)	1.28 (1.25)	1.10 (1.16)
Diseases, % (95% CI)									
Diabetes	8.5 (8.3 to 8.7)	6.6 (6.1 to 7.2)	6.5 (6.1 to 7.0)	7.3 (6.7 to 7.9)	9.0 (8.1 to 10.0)	7.4 (6.9 to 7.9)	8.2 (7.4 to 9.0)	11.9 (11.2 to 12.7)	10.4 (9.9 to 10.9)
Hypertension	31.2 (30.9 to 31.6)	21.5 (20.6 to 22.4)	27.4 (26.6 to 28.2)	17.5 (16.6 to 18.5)	56.5 (54.9 to 58.1)	37.8 (36.9 to 38.7)	29.3 (28.0 to 30.7)	35.6 (34.5 to 36.7)	32.3 (31.6 to 33.0)
Joint disorders	22.4 (22.0 to 22.7)	17.8 (16.9 to 18.6)	22.1 (21.4 to 22.8)	17.9 (17.0 to 18.9)	35.2 (33.7 to 36.7)	32.5 (31.6 to 33.3)	15.7 (14.6 to 16.8)	26.3 (25.3 to 27.3)	16.8 (16.3 to 17.4)

Continued

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-034441 on 19 July 2020. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on August 21, 2020 by guest. Protected by copyright.



Table 1 Continued

Region	Total N=72 140	Africa* n=7950	China† n=12 840	India‡ n=6558	Russia† n=3887	England‡ n=11 517	Northern Europe§ n=4573	Southern Europe¶ n=7465	Western Europe** n=17 350
Asthma	5.5 (5.3 to 5.6)	4.1 (3.7 to 4.5)	2.4 (2.2 to 2.7)	6.9 (6.3 to 7.6)	3.4 (2.9 to 4.0)	11.7 (11.1 to 12.3)	7.6 (6.8 to 8.4)	4.1 (3.7 to 4.6)	4.1 (3.8 to 4.4)
Chronic lung disease	6.1 (5.9 to 6.3)	1.5 (1.2 to 1.7)	8.6 (8.1 to 9.1)	4.1 (3.6 to 4.6)	17.9 (16.8 to 19.2)	6.5 (6.1 to 7.0)	4.5 (3.9 to 5.2)	5.4 (4.9 to 6.0)	4.9 (4.6 to 5.3)
MI-angina	10.0 (9.8 to 10.3)	4.5 (4.1 to 5.0)	8.8 (8.3 to 9.3)	4.9 (4.4 to 5.5)	33.1 (31.6 to 34.6)	3.3 (3.0 to 3.6)	13.8 (12.8 to 14.8)	11.7 (11.0 to 12.4)	13.1 (12.6 to 13.6)
Stroke	3.8 (3.7 to 3.9)	3.2 (2.8 to 3.6)	3.5 (3.2 to 3.8)	2.2 (1.9 to 2.6)	6.0 (5.3 to 6.8)	4.5 (4.1 to 4.9)	5.0 (4.4 to 5.7)	3.1 (2.8 to 3.6)	3.9 (3.7 to 4.2)
Depression	15.3 (15.0 to 15.5)	5.8 (5.3 to 6.3)	1.2 (1.1 to 1.4)	12.1 (11.3 to 12.9)	5.2 (4.5 to 5.9)	16.5 (15.8 to 17.2)	18.8 (17.7 to 20.0)	31.7 (30.6 to 32.7)	25.0 (24.3 to 25.6)

The analyses were performed before multiple imputation procedure.

*SAGE study—Africa: Ghana, South Africa.

†SAGE study.

‡ELSA study—England.

§SHARE study—Northern Europe: Denmark, Sweden.

¶SHARE study—Southern Europe: Greece, Italy, Spain.

**SHARE study—Western Europe: Austria, Belgium, France, Germany, Israel, Netherlands, Switzerland.

ELSA, English Longitudinal Study of Ageing; SAGE, Study on Global Ageing and Adult Health; SHARE, Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe Study.

Joint disorders were more prevalent in Russia (35.2%, 95% CI=33.7% to 36.7%) and England (32.5%, 95% CI=31.6% to 33.3%). The prevalence of asthma was greater in England than other regions (11.7%, 95% CI=11.1% to 12.3%) and chronic lung disease was greater in Russia (17.9%, 95% CI=16.8% to 19.2%).

As for the prevalence of depression, European countries presented the highest values, especially in Southern (31.7%, 95% CI=30.6% to 32.7%) and Western Europe (25.0%, 95% CI=24.3% to 25.6%), whereas LMICs showed very low proportions, especially in China, where only 1.2% of people aged 50+ years presented depression.

Multimorbidity patterns

Table 2 displays the aBIC, CAIC and entropy values, proportions and average posterior probability of each latent class, for a two-class to five-class model in both age subsamples. In the younger subsample (50–64 years), the five-class solution yielded the lowest aBIC and CAIC values and the highest entropy value (0.67). However, it was dismissed because one of the latent classes was very infrequent and the posterior probabilities were far below 0.70. Similarly, the four-class model was rejected for an inadequate posterior probability value in one of the classes (0.52). The model finally selected was the three-class model. The three-class solution was also chosen for the older age group because of lower posterior probability values in the four-class and five-class models in spite of lower aBIC and CAIC values.

We named each latent class according to the most prevalent diseases within each latent class. Figure 1 shows the distribution of each condition across the three latent classes ('cardio-metabolic', 'respiratory-mental-articular' and 'healthy' class) in the total sample and by regions. The 'cardio-metabolic' class presented excess prevalence of diabetes, hypertension, myocardial infarction or angina and stroke, comprising 8.93% of the total sample in the younger group and 27.22% in the older group. The 'respiratory-mental-articular' class, which comprised 3.91% and 5.27% of each sample, respectively, showed greater prevalence of joint disorders, asthma, chronic lung diseases and depression. Finally, the 'healthy' class presented low prevalence of conditions, comprising 87.16% of the sample in the first age group and 67.51% in the second group.

Differences in the proportions of multimorbidity classes were found across regions (figure 1). The 'cardio-metabolic' class (18.8%, 95% CI=17.1% to 20.6%) was significantly greater in Russia than in other regions, and England (5.1%, 95% CI=4.5% to 5.7%) showed a higher proportion of individuals classified into the 'respiratory-mental-articular' class. The 'healthy' class was higher in Africa (91.5%, 95% CI=90.7% to 92.3%), China (90.8%, 95% CI=90.1% to 91.4%) and India (89.5%, 95% CI=88.5% to 90.4%), and remarkably lower in Russia (71.6%, 95% CI=69.5% to 73.6%) compared with other regions.

**Table 2** Comparison between models in individuals aged 50–64 and +65 years

Aged 50–64 years					Aged ≥65 years					
No of latent classes	Information criteria indices		Classification quality	Latent classes, n (%)	Average posterior probability	Information criteria indices		Classification quality	Latent classes, n (%)	Average posterior probability
	aBIC	CAIC	Entropy			aBIC	CAIC	Entropy		
2	1512.91	1583.94	0.51	33 023 (82.15)	0.88	1603.3	1674.33	0.39	21 113 (66.10)	0.83
				7 177 (17.85)	0.75				10 827 (33.90)	0.75
3	875.23	983.86	0.63	3589 (8.93)	0.76	1032.83	1141.46	0.5	8693 (27.22)	0.71
				1571 (3.91)	0.67				1684 (5.27)	0.68
				35 040 (87.16)	0.87				21 563 (67.51)	0.81
4	777.14	923.37	0.43	25 701 (63.93)	0.52	817.6	963.83	0.63	9557 (29.92)	0.65
				626 (1.56)	0.72				1474 (4.61)	0.78
				7754 (19.29)	0.8				17 220 (53.91)	0.86
				6119 (15.22)	0.68				3689 (11.55)	0.77
5	661.04	844.87	0.67	4578 (11.39)	0.64	689.22	873.05	0.59	11 094 (34.73)	0.77
				247 (0.61)	0.67				1094 (3.43)	0.71
				32 423 (80.65)	0.85				14 155 (44.32)	0.76
				1359 (3.38)	0.48				1148 (3.59)	0.63
				1593 (3.96)	0.64				4449 (13.93)	0.72

Boldface indicates the final selected model.

aBIC, adjusted Bayesian Information Criterion; CAIC, consistent Akaike Information Criterion.

Similar results were found for the older group (figure 2). In Russia, the ‘cardio-metabolic’ class was significantly higher than in other regions (48.3%, 95% CI=46.1% to 50.6%), whereas the ‘healthy’ class was the least frequent class compared with the rest of regions (38.4%, 95% CI=36.2% to 40.6%), followed by Southern Europe (52.6%, 95% CI=50.9 to 54.2). Africa and India showed lower proportions of individuals classified into the ‘cardio-metabolic’ class (12.9%, 95% CI=11.8% to 14.1% and 11.2%, 95% CI=10.0% to 12.6%, respectively).

Association between multimorbidity classes and covariates

In the online additional file 2: table S1, the unadjusted relative risk ratios (RRRs) for both age subsamples are presented. The ‘healthy’ class was used as the reference group. In the case of the younger subsample, and compared with the ‘healthy’ class, individuals classified into the ‘cardio-metabolic’ and ‘respiratory-mental-articular’ classes were more likely to be older (RRR=1.09, 95% CI=1.08 to 1.10; RRR=1.06, 95% CI=1.04 to 1.07, respectively) and being widowed (RRR=1.4, 95% CI=1.1 to 1.7) and divorced in the ‘respiratory-mental-articular’ class (RRR=1.7, 95% CI=1.2 to 2.4). Being a man, having tertiary education and high levels of wealth had a protective effect for being in both multimorbidity groups compared with the ‘healthy’ class. Similarly, those individuals from the older subsample who were in the fourth and fifth quintile (RRR=0.8, 95% CI=0.7 to 1.0) were less likely to be classified into the ‘respiratory-mental-articular’ class compared with the ‘healthy’ group.

Regarding the association of regions and multimorbidity groups, some differences were found in the younger

subsample. Taking Africa as the reference category, participants from Russia were more likely to be classified into the ‘cardio-metabolic’ class (RRR=3.6, 95% CI=3.0 to 4.2), whereas individuals from England (RRR=5.6, 95% CI=4.1 to 7.7), Northern Europe (RRR=2.8, 95% CI=1.9 to 4.1) and India (RRR=2.2, 95% CI=1.5 to 3.2) showed higher risk of being in the ‘respiratory-mental-articular’ class. In the case of the older subsample, all regions had greater risk of being classified into the ‘respiratory-mental-articular’ class compared with the ‘healthy’ class, especially participants from Russia (RRR=14.5, 95% CI=10.3 to 20.3) compared with Africa.

Table 3 shows the adjusted RRRs for both age subsamples, taking the ‘healthy’ class as the reference group. Both multimorbidity classes (cardio-metabolic and respiratory-mental-articular) were associated with all the covariates in the younger group, except for smoking status in the ‘cardio-metabolic’ class.

In the younger individuals subsample, both latent classes were more likely to be associated with the presence of feelings of loneliness (RRR=1.8, 95% CI=1.7 to 2.0; RRR=2.5, 95% CI=2.0 to 3.0), limitations in ADL (RRR=3.2, 95% CI=2.9 to 3.6; RRR=3.9, 95% CI=3.3 to 4.7) and worse health status (RRR=12.8, 95% CI=11.3 to 14.4; RRR=12.9, 95% CI=10.5 to 16.0). Physical activity had a protective effect for being in these classes and having smoked was a risk factor only for being classified into the ‘respiratory-mental-articular’ class (RRR=1.5, 95% CI=1.2 to 1.7). Conversely, those older individuals who had ever smoked had a higher risk of being in the ‘respiratory-mental-articular’ group (RRR=1.8, 95%

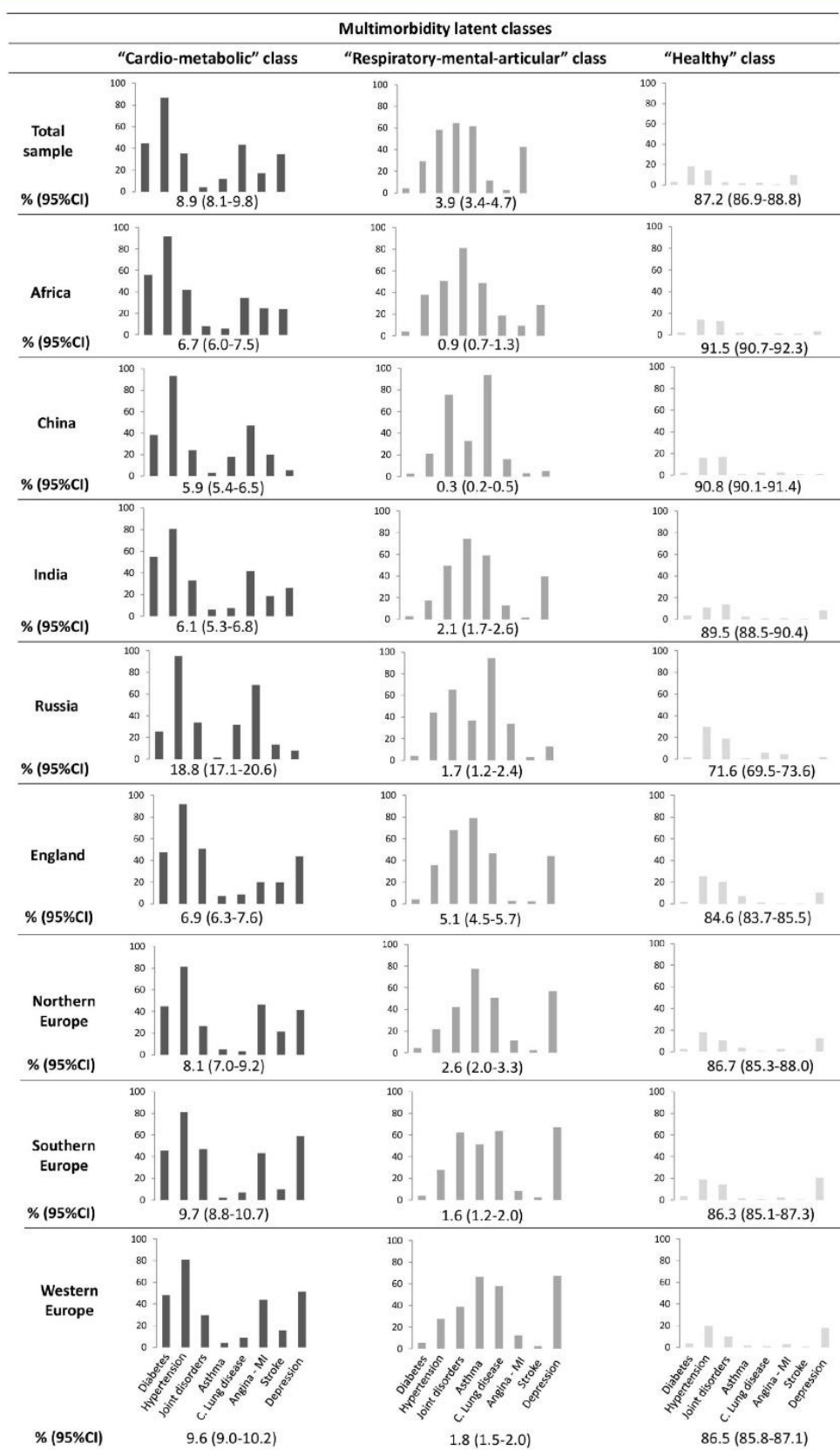


Figure 1 Prevalence of diseases in the three latent classes in the total sample and by regions (subsample 50–64 years). C., chronic; MI, myocardial infarction.

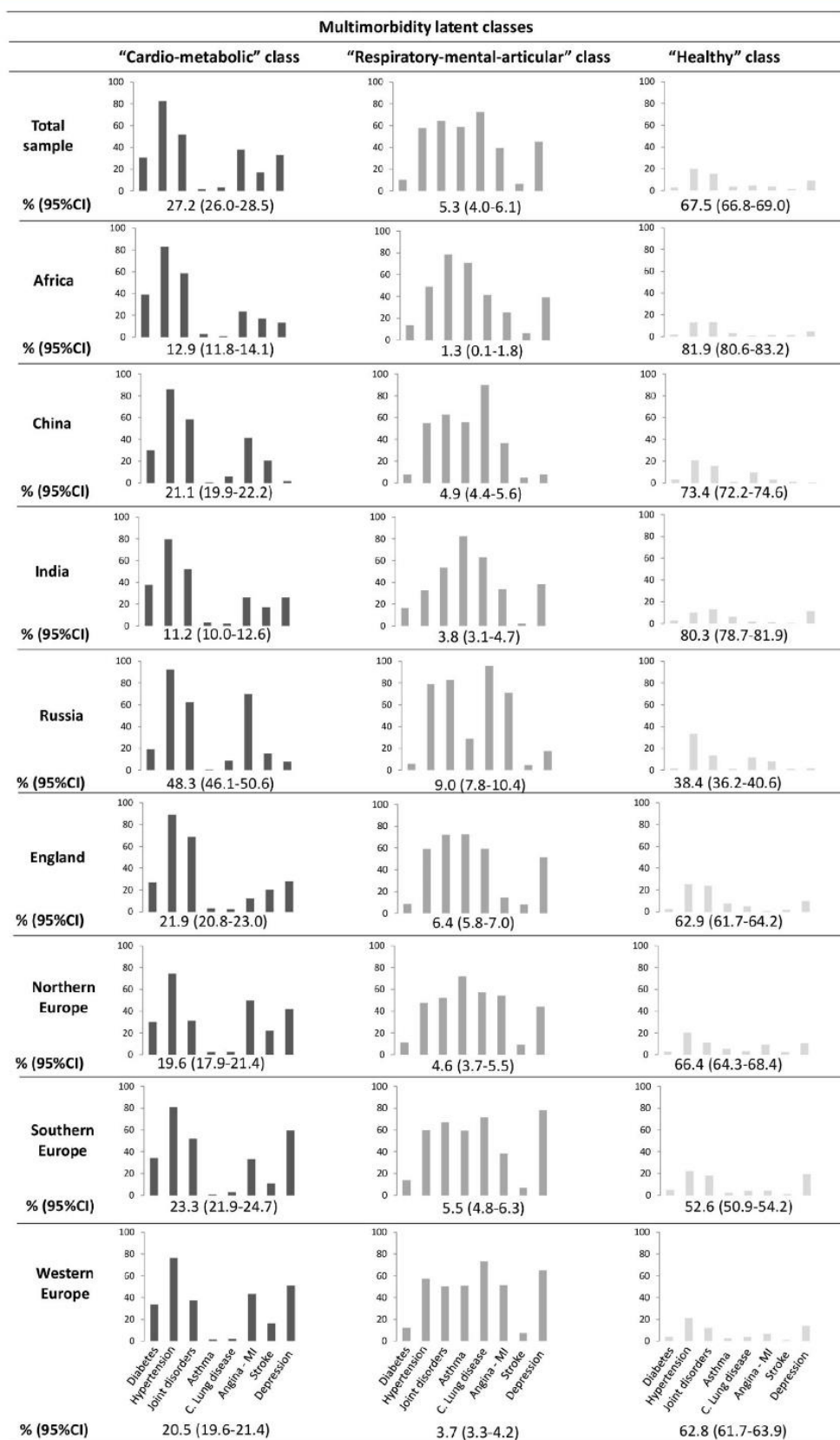


Figure 2 Prevalence of diseases in the three latent classes in the total sample and by regions (subsample +65 years). C., chronic; MI, myocardial infarction

**Table 3** Association between latent multimorbidity membership and outcomes in individuals aged 50–64 and ≥65 years

Variables*	Aged 50–64 years		Aged ≥65 years	
	'Cardio-metabolic' class	'Respiratory-mental-articular' class	'Cardio-metabolic' class	'Respiratory-mental-articular' class
Loneliness (yes/no)	1.8 (1.7 to 2.0)	2.5 (2.0 to 3.0)	1.3 (1.2 to 1.5)	1.9 (1.7 to 2.3)
Ever smoked (yes/no)	1.1 (1.0 to 1.2)	1.5 (1.2 to 1.7)	1.0 (0.9 to 1.0)	1.8 (1.5 to 2.0)
Physical activity (yes/no)	0.4 (0.4 to 0.5)	0.5 (0.5 to 0.6)	0.5 (0.5 to 0.6)	0.4 (0.4 to 0.5)
Limitations in ADL (yes/no)	3.2 (2.9 to 3.6)	3.9 (3.3 to 4.7)	2.3 (2.1 to 2.5)	4.0 (3.5 to 4.6)
Self-rated health				
Good	1	1	1	1
Moderate	4.8 (4.3 to 5.2)	3.9 (3.2 to 4.7)	3.1 (2.9 to 3.4)	5.7 (4.8 to 6.8)
Poor	12.8 (11.3 to 14.4)	12.9 (10.5 to 16.0)	6.2 (5.6 to 6.9)	19.4 (16.2 to 23.4)
Memory: Immediate recall	0.9 (0.9 to 0.9)	0.9 (0.9 to 1.0)	0.9 (0.9 to 0.9)	0.9 (0.9 to 1.0)
Memory: Delayed recall	0.9 (0.9 to 0.9)	0.9 (0.9 to 1.0)	0.9 (0.9 to 0.9)	0.9 (0.9 to 1.0)
Verbal fluency	1.0 (1.0 to 1.0)	1.0 (1.0 to 1.0)	0.9 (0.9 to 1.0)	1.0 (1.0 to 1.0)

The reference group for the multimorbidity group variable was the 'healthy' class.

Relative risk ratios (95% CI) from multinomial logistic regression models.

Models were run in 100 imputed datasets and results combined using Rubin's rules.

*Adjusted for sex, age, marital status, education level, wealth and region.

ADL, activities of daily living.

CI=1.5 to 2.0) and a lower risk of being classified into the 'cardio-metabolic' class (RRR=1.0, 95% CI=0.9 to 1.0). For both age subsamples, better performance in verbal memory was significantly associated with less risk of being classified into the two multimorbidity classes. Similarly, higher scores in verbal fluency were a protective factor for multimorbidity compared with the healthy individuals group.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first multiregion study to use harmonised data to compare multimorbidity patterns across different regions from three distinct population-based cohorts. We identified three latent classes of multimorbidity based on the presence of eight NCDs: the 'cardio-metabolic', the 'respiratory-mental-articular' and the 'healthy' class. The same clusters were identified in another study using SAGE original data, applying exploratory factor analysis in a sample of 41 909 individuals aged 50 years or older.³⁶ Similarly, a study of a representative sample of Spanish community-dwelling adults over 50 years old also found three latent classes using 11 CCs, showing similar disease distributions among the multimorbidity clusters.³⁷

In our study, for both age groups the majority of the sample was classified into the 'healthy' class, 87.16% and 67.51%, respectively. This latent group has previously been described in studies which applied LCA.^{11 13 37 38} Likewise, the other two identified classes are similar to those reported in a systematic review based on 14 studies of multimorbidity patterns.³⁹ In this review, the most prevalent diseases in the 'cardio-metabolic' group were

diabetes, hypertension, heart diseases, hyperlipidaemia and obesity; and in the second group conditions such as mental disorders, thyroid disease, neurological disease, pain, asthma or chronic lung diseases, musculoskeletal disorders, obesity and gastro-oesophageal reflux disease were included. Despite the fact that we included a smaller number of diseases, we found analogous patterns. In our study, 8.93% of the younger group (50–64 years) and 27.22% of the older were classified into the 'cardio-metabolic' class, including individuals with higher prevalence of diabetes, hypertension, myocardial infarction or angina, and stroke. This clustering of diseases is similar to the metabolic syndrome, which has metabolically related cardiovascular risk factors and greater risk of stroke and diabetes.⁴⁰ Lastly, the least prevalent group was the 'respiratory-mental-articular' class, consisting of greater prevalence of joint disorders, asthma, chronic lung diseases and depression. Association between depression and arthritis has commonly been reported, with socioeconomic and disease factors reported as being involved in its association, as well as systemic inflammation mechanisms.³ Nevertheless, the links between depression and chronic lung diseases, and chronic lung diseases and arthritis, despite having been studied, remain unclear.^{40 41}

Analogous latent multimorbidity classes have been found among both age groups. Despite this, certain aspects should be pointed out. As expected, the proportion of participants classified into the 'healthy' class was greater in participants aged 50–64 years (87.16%) compared with those aged +65 years (67.51%), illustrating higher multimorbidity in elderly individuals. The distribution of CCs was also less clear in the older subsample.



For example, both joint disorders and angina–myocardial infarction were similarly present in the ‘cardio-metabolic’ and ‘respiratory-mental-articular’ categories, whereas in the younger participants (50–64 years) subsample we observed a more differentiated profile of those CCs that cluster into one latent class. For example, respiratory-related diseases (asthma, chronic lung diseases) are highly presented in the ‘respiratory-mental-articular’ class, while very infrequent among middle-aged people classified into the ‘cardio-metabolic’ group. It is worth mentioning that although depression is frequently observed among participants classified into the ‘respiratory-mental-articular’ class, it is not infrequent among people within the ‘cardio-vascular’ class. This may be due to the relationship between mental and physical disorders, which has frequently been reported, suggesting a bidirectional association between them.⁴² On the one hand, medical conditions could be accompanied by a high symptom burden, leading to depression, and, on the other, depression could be a risk factor for medical conditions, since depressive symptoms could increase the incidence of behaviours, such as smoking, alcohol intake, poor diet or physical inactivity, which are risk factors for NCDs.^{3,42}

One important implication of our findings is the relatively high proportion of people aged 50–64 years with multimorbidity. Thus, preventive and intervention programmes are also needed for this population to mitigate the multimorbidity burden.

Our results show that these multimorbidity patterns are qualitatively different, but only when compared with the ‘healthy’ class in terms of sociodemographic and economic characteristics, lifestyles and health status variables. As has been reported in the literature, being older, woman, widowed, with a lower level of education and lower socioeconomic status are related to an increased risk of multimorbidity.³ In addition, those individuals with multiple CCs were more likely to have limitations in ADL, especially those classified into the ‘respiratory-mental-articular’ group, similar to what was found in another study of multimorbidity.³⁷ Physical activity seems to be a protective factor for being classified into the ‘respiratory-mental-articular’ class, whereas smokers were more likely to be classified into the ‘respiratory-mental-articular’ class, but not the ‘cardio-metabolic’ class. This is inconsistent with the literature, since cigarette smoking is considered a major cause of cardiovascular diseases (CVDs). However, smoking is probably the most complex and least understood risk factor for CVDs.⁴³

One interesting finding is the association between cognition outcomes and multimorbidity in both age subsamples. Better performance in verbal memory and fluency was related to less risk of being classified into the multimorbidity groups, with similar results among latent classes. Impaired cognition has been associated with conditions such as arthritis,⁴⁴ depression⁴⁵ and respiratory diseases,⁴⁶ cardiovascular conditions, diabetes,⁴⁷ hypertension⁴⁸ and coronary heart diseases.⁴⁹

Concerning the regional distribution of multimorbidity, Russia accounted for the highest burden as opposed to Africa, China and India. The ‘cardio-metabolic’ class is especially common in this country, with a prevalence of 18.82% in the younger and 48.34% in the older subsample. Prevalence of CVDs, such as hypertension, myocardial infarction or angina, and stroke, was also higher in Russia. This high proportion could be related to the high rate of alcohol consumption and rapid societal changes experienced in this country, which might account for increased risk of circulatory diseases.^{50,51} Followed by Russia, European regions showed higher rates of multimorbidity. NCDs such as hypertension, joint disorders, respiratory diseases and depression were highly prevalent, especially in England and Southern Europe, where the ‘respiratory-mental-articular’ class was highly prevalent in both age subsamples. The relationship between mood disorders such as depression and joint disorders has been previously reported in other studies, though the underlying cause remains unclear.^{36,37,39} Notwithstanding, previous studies suggested that the emotional burden of joint disorders may contribute to the onset of psychiatric disorders.^{36,52}

LMICs such as Africa, China and India showed lower rates of multimorbidity compared with Russia and other HICs. However, there was a wide variation in terms of some diseases, such as respiratory diseases and depression. Asthma and chronic lung diseases were highly prevalent in India and China, influenced by factors such as increasing smoking rates, air pollution and occupational lung diseases in these countries.⁵³ As reported in previous studies,⁵⁴ depression was remarkably prevalent in India, whereas the lowest prevalence was observed in China. This is in line with previous epidemiological studies on the prevalence of depression in Chinese older people, suggesting differences in diagnostic criteria that make depression less diagnosed; somatic symptoms are more prevalent in this population instead of sadness, and lack of interest and energy. Moreover, stigma and prejudice in Chinese population might also contribute to under-reporting depressive symptoms.^{55,56} Furthermore, the variation found across regions in terms of depression prevalence could be due to cultural differences in expressions or expectations of mood disorders or mental health.⁵⁷

The highest burden of multimorbidity in HICs could be explained by an increased level of development in the HICs. Notwithstanding, LMICs are experiencing a change in lifestyle and environmental exposures, which contributes, as in HICs, to multimorbidity. Thus, the increased burden of NCDs, in addition to the existing burden of infectious diseases such as HIV/AIDS, worsens multimorbidity management.³ Moreover, the differences found in the regional distribution of multimorbidity might be linked to different stages of development of their health systems, since there are differences between LMICs and HICs in terms of opportunities and barriers to improving the organisation, integration and delivery of multimorbidity care.³



Strengths and limitations

A major strength of this study is the use of a large, harmonised, multiregional database. Research on multimorbidity has typically been hampered by several factors, such as the exclusion of patients with multimorbidity from participation, targeting of research mostly on elderly individuals and a shortage of studies focusing on LMICs. The ATHLOS study allowed us to compare two age groups (50–64 and 65 years or older) as well as disease prevalence and clusters of conditions in regions with differing incomes in a very large, diverse population-based study of middle-aged and older adults.

Some limitations should be considered when interpreting our findings. First, the presence or absence of the NCDs was based on self-reported measures, and thus might be affected by measurement errors or lack of accuracy. Nevertheless, some authors sustain self-reported diagnostics as a well-established method for the measurement of multimorbidity in population-based studies.⁵⁸ Second, participants with an incipient neurodegenerative disease may have been included in our analytical sample. However, we excluded those participants who completed a proxy interview due to cognitive problems, such as neurodegenerative diseases, which could affect the reliability of the data. Nonetheless, participants with an incipient neurodegenerative disease may have been included in our analytical sample because of the lack of strong diagnostic criteria for dementia in the included studies. Third, we could only focus on those diseases that were common across studies. Conditions such as obesity, cancer, kidney disease and neurological illness were not evaluated. This might have led to a smaller number of latent classes or to different patterns of multimorbidity. Fourth, when performing LCA, the three-class solution was forced. In order to determine whether the latent classes were equivalent, invariance analysis should have been performed.⁵⁹ Nevertheless, this solution was forced as we aimed to do comparisons among age subsamples and regions in terms of disease prevalence as well as protective and risk factors. Finally, the use of multiple imputations could carry some bias. Despite this, the use of multiple imputation procedures is widely advocated when missing data occur in one or more covariates in a regression model and under an MAR assumption.^{60 61}

The results of this study suggest that NCDs cluster together in non-random associations across several regions worldwide. The three qualitatively distinct entities are also linked to several sociodemographic and economic characteristics, lifestyles and health status variables. A deeper understanding of the interactions across regions and the studied variables is needed. Knowledge regarding broad patterns of conditions may contribute to the creation and implementation of guidelines that consider clusters of conditions instead of single diseases, since multimorbidity has become an unavoidable reality. Future efforts should focus on the underlying mechanisms of these clusters as well as their stability over time using longitudinal data. Moreover, cohort and age effects

should be explored as might influence the likelihood of reporting some diagnosis and hence result in different multimorbidity patterns.

Author affiliations

¹Research, Innovation and Teaching Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain

³Department of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Center of Epidemiological Studies of HIV/AIDS and STI of Catalonia (CEEISCAT), Health Department, Generalitat de Catalunya, Badalona, Spain

⁵Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom

⁶Serra Hünter fellow. Department of Statistics and Operations Research, Polytechnic University of Catalonia, Barcelona, Spain

Acknowledgements The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA): ELSA is supported by the US National Institute of Aging, the National Centre for Social Research, the University College London (UCL) and the Institute for Fiscal Studies. The authors gratefully acknowledge the UK Data Service and UCL who provided data for this paper. The Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE): The SAGE study is funded by the US National Institute on Aging and has received financial support through Interagency Agreements (OGHA 04034785; YA1323-08-CN-0020; Y1-AG-1005-01) and Grants (R01-AG034479; IR21-AG034263-0182). The authors gratefully acknowledge the WHO who provided data for this paper. The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE): The SHARE study is funded by the European Commission through FP5 (QLK6-CT-2001-00360), FP6 (SHARE-I3: RII-CT-2006-0 62 193, COMPARE: CIT5-CT-2005-0 28 857, SHARELIFE: CIT4-CT-2006-0 28 812) and FP7 (SHARE-PREP: N°211909, SHARE-LEAP: N°227822, SHARE M4: N°261982). Additional funding from the German Ministry of Education and Research, the Max Planck Society for the Advancement of Science, the US National Institute on Aging (U01_AG09740-13S2, P01_AG005842, P01_AG08291, P30_AG12815, R21_AG025169, Y1-AG-4553-01, IAG_BSR06-11, OGHA_04-064, HHSN271201300071C) and from various national funding sources is gratefully acknowledged (see www.share-project.org).

Contributors IB-M participated in the database management, drafted the paper, carried out the statistical analyses and worked on the interpretation of data; AS-N participated in the study design, database management, statistical support and critical revision of the paper; LE-C participated in the interpretation of data and critical revision of the paper; HN participated in critical revision of the paper; AMP participated in the study design and critical revision of the paper; DF participated in the study design, database management, statistical support and critical revision of the paper; JMH participated in the study design, acquisition of data, interpretation of data and critical revision of the paper; BO participated in the acquisition of data, study design, database management and critical revision of the paper. All authors gave final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding This work was supported by the 5-year Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies (ATHLOS) project and the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). The ATHLOS project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 635 316. DF's work has been supported by grant RTI2018-100927-J-I00 Retos Investigación from Ministerio de Ciencia e Innovación (MCI), by Marsden grant E2987-3648 (Royal Society of New Zealand), and by grant 2017 SGR 622 (GRBIO) from the Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya (Spain). This work, grant number RTI2018-100927-J-I00, is supported by the Ministerio de Ciencia e Innovación (MCI, Spain), by the Agencia Estatal de Investigación (AEI, Spain) and by the European Regional Development Fund FEDER (FEDER, UE). BO's work is supported by the PERIS programme 2016–2020 'Ajuts per a la Incorporació de Científics i Tecnòlegs' (grant number SLT006/17/00066), with the support of the Health Department from the Generalitat de Catalunya.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The study protocol was approved by the Committee on the Ethics of Clinical Research, CEIC Fundació Sant Joan de Déu (Protocol No: PIC-22–15). All



data were anonymised and EHR confidentially was respected in accordance with national and international law.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. Data may be obtained from a third party and are not publicly available. The original studies data are available on their respective websites: the Study on Global Ageing and Adult Health—SAGE (<https://www.who.int/healthinfo/sage/en/>), the English Longitudinal Study of Ageing—ELSA (<https://www.elsa-project.ac.uk/>), and the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe—SHARE (<http://www.share-project.org/home0.html>). R codes for harmonising the included variables, as well as the STATA codes for the performed analysis are available on <https://github.com/athlosproject/athlos-project.github.io>.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

ORCID iDs

Ivet Bayes-Marin <http://orcid.org/0000-0002-3816-5244>
 Albert Sanchez-Niubo <http://orcid.org/0000-0003-0309-181X>
 Laia Egea-Cortés <http://orcid.org/0000-0003-4002-8254>
 Hai Nguyen <http://orcid.org/0000-0003-2171-1955>
 Matthew Prina <http://orcid.org/0000-0001-6698-3263>
 Daniel Fernández <http://orcid.org/0000-0003-0012-2094>
 Josep Maria Haro <http://orcid.org/0000-0002-3984-277X>
 Beatriz Olaya <http://orcid.org/0000-0003-2046-3929>

REFERENCES

- WHO. Ageing and health. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [Accessed 11 Dec 2018].
- Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *The Lancet* 2016;388:1459–544.
- Multimorbidity: a priority for global health research 2018.
- Parekh AK, Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *JAMA* 2010;303:1303.
- Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, et al. Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low- and middle-income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14:6.
- Chatterji S, Byles J, Cutler D, et al. Health, functioning, and disability in older adults—present status and future implications. *Lancet* 2015;385:563–75.
- Arokiasamy P, Uttamacharya U, Jain K, et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? *BMC Med* 2015;13:16.
- Bao J, Chua K-C, Prina M, et al. Multimorbidity and care dependence in older adults: a longitudinal analysis of findings from the 10/66 study. *BMC Public Health* 2019;19:1–10.
- Maximova T, Pati S, Biritwum RB, et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? *BMC Med* 2015;13:1–16.
- Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, et al. *Applied demography and public health in the 21st century*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG, 2016.
- Islam MM, Valderas JM, Yen L, et al. Multimorbidity and comorbidity of chronic diseases among the senior Australians: prevalence and patterns. *PLoS One* 2014;9:e83783.
- Buja A, Claus M, Perin L, et al. Multimorbidity patterns in high-need, high-cost elderly patients. *PLoS One* 2018;13:e0208875.
- Larsen FB, Pedersen MH, Friis K, et al. A latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A national population-based study of 162,283 Danish adults. *PLoS One* 2017;12:e0169426–17.
- Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One* 2012;7:e32190.
- Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, López-Jimenez T, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr* 2018;18:1–11.
- Sanchez-Niubo A, Egea-Cortés L, Olaya B, et al. Cohort profile: the ageing trajectories of health – longitudinal opportunities and synergies (ATHLOS) project. *Int J Epidemiol* 2019;48:1052–3.
- Kowal P, Chatterji S, Naidoo N, et al. Data resource profile: the world Health organization study on global ageing and adult health (SAGE). *Int J Epidemiol* 2012;41:1639–49.
- Steptoe A, Breeze E, Banks J, et al. Cohort profile: the English longitudinal study of ageing. *Int J Epidemiol* 2013;42:1640–8.
- Börsch-Supan A, Brandt M, Hunkler C, et al. Data resource profile: the survey of health, ageing and retirement in Europe (share). *Int J Epidemiol* 2013;42:992–1001.
- IDA TWBI. World bank open data. Available: <https://data.worldbank.org/> [Accessed 5 Mar 2019].
- Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER, et al. Maelstrom research guidelines for rigorous retrospective data harmonization 2017:103–5.
- Kessler RC, Üstün TB, Ronald C. The world mental health (WMH) survey initiative version of the world Health organization (who) composite international diagnostic interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93–121.
- Radloff LS. The CES-D scale: a self report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385–401.
- Reischies F, Lobo A, Turrina C, et al. Development of the EURO D scale a European Union initiative to compare symptoms of depression in 14 European centres. *Br J Psychiatry* 2008;174:330–8.
- Zivin K, Llewellyn DJ, Lang IA, et al. Depression among older adults in the United States and England. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:1036–44.
- Prince MJ, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Depression symptoms in late life assessed using the EURO-D scale. Effect of age, gender and marital status in 14 European centres. *Br J Psychiatry* 1999;174:339–45.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159–65.
- WHO. Country groupings. Available: https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/global/ebdcountgroup/en/ [Accessed 7 Feb 2019].
- United Nations Statistical Division (UNSD). Countries or areas/ geographical regions. Available: <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/> [Accessed 7 Feb 2019].
- Lanza ST, Dziak JJ, Huang LWA, et al. *LCA Stata plugin users guide (version 1.2.1)*. Penn State: University Park, The Methodology Center, 2018.
- Tein J-Y, Cox S, Cham H. Statistical power to detect the correct number of classes in latent profile analysis. *Struct Equ Modeling* 2013;20:640–57.
- Nylund-Gibson K, Choi AY. Ten frequently asked questions about latent class analysis. *Trans Issues Psychol Sci* 2018;4:440–61.
- Masyn KE. *Latent class analysis and finite mixture modeling*. 2020. StataCorp. *Stata: release 13*. Statistical Software. College St, 2013.
- Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. United States of America: John Wiley & Sons, 1987.
- Garin N, Olaya B, Perales J, et al. Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. *PLoS One* 2014;9:e84794.
- Olaya B, Moneta MV, Caballero FF, et al. Latent class analysis of multimorbidity patterns and associated outcomes in Spanish older adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2017;17.
- Whitson HE, Johnson KS, Sloane R, et al. Identifying patterns of multimorbidity in older Americans: application of latent class analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1668–73.
- Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancoco-Saavedra J, et al. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:254–66.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469–80.
- Margaretten M, Julian L, Katz P, et al. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol* 2011;6:617–23.
- Druss BG, Walker ER. Mental disorders and medical comorbidity, 2011. Available: https://www.rwjf.org/content/dam/farm/reports/issue_briefs/2011/rwjf69438/subassets/rwjf69438_1
- Barbara Messner DB. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis 2014;34:509–15.
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res* 2018;70:39–52.



- 45 Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, *et al.* Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59:649–54.
- 46 Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:32–8.
- 47 Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med* 2015;31:101–15.
- 48 Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review 2018;19:24.
- 49 Deckers K, Schievink SHJ, Rodriguez MMF, *et al.* Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0184244–15.
- 50 Leon DA, Shkolnikov VM, McKee M, *et al.* Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: acute and chronic effects or misattribution of cause? *Int J Epidemiol* 2010;39:1279–90.
- 51 Petrukhin IS, Lunina EY. Cardiovascular disease risk factors and mortality in Russia: challenges and barriers. *Public Health Rev* 2011;33:436–49.
- 52 He Y, Zhang M, Lin EHB, *et al.* Mental disorders among persons with arthritis: results from the world mental health surveys. *Psychol Med* 2008;38:1639–50.
- 53 Jamrozik E, Musk AW. Respiratory health issues in the Asia-Pacific region: an overview. *Respirology* 2011;16:3–12.
- 54 Grover S, Dutt A, Avasthi A. An overview of Indian research in depression. *Indian J Psychiatry* 2010;52:178–88.
- 55 Gu L, Xie J, Long J, *et al.* Epidemiology of major depressive disorder in mainland China: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e65356.
- 56 Hou Z, Jiang W, Yin Y, *et al.* The current situation on major depressive disorder in China: research on mechanisms and clinical practice. *Neurosci Bull* 2016;32:389–97.
- 57 Castro-Costa E, Dewey M, Stewart R, *et al.* Ascertaining late-life depressive symptoms in Europe: an evaluation of the survey version of the EURO-D scale in 10 nations. The share project. *Int J Methods Psychiatr Res* 2008;17:12–29.
- 58 Martin LM, Leff M, Calonge N, *et al.* Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *Am J Prev Med* 2000;18:215–8.
- 59 Finch H. A comparison of statistics for assessing model invariance in latent class analysis. *OJS* 2015;05:191–210.
- 60 White IR, Carlin JB. Bias and efficiency of multiple imputation compared with complete-case analysis for missing covariate values. *Stat Med* 2010;29:2920–31.
- 61 Sterne JAC, White IR, Carlin JB, *et al.* Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393.

CAPÍTULO 3. **Artículo 2**

Trajectories of immediate and delayed verbal memory in the Spanish general population of middle-aged and older adults

Ivet Bayes-Marin
Daniel Fernández
Elvira Lara
Natalia Martín-María
Marta Miret
Darío Moreno-Agostino
José Luis Ayuso-Mateos
Albert Sanchez-Niubo
Josep Maria Haro
Beatriz Olaya

Brain Sci. 2020 Apr 22; 10, 249.

Article

Trajectories of Immediate and Delayed Verbal Memory in the Spanish General Population of Middle-aged and Older Adults

Ivet Bayes-Marin ^{1,2,3}, Daniel Fernández ^{1,2,4,*}, Elvira Lara ⁵, Natalia Martín-María ^{2,5,6}, Marta Miret ^{2,5,6}, Darío Moreno-Agostino ^{2,5,6}, José Luis Ayuso-Mateos ^{2,5}, Albert Sanchez-Niubo ^{1,2}, Josep Maria Haro ^{1,2,3} and Beatriz Olaya ^{1,2}

¹ Research, Innovation and Teaching Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Spain; i.bayes@pssjd.org (I.B.-M.); albert.sanchez@pssjd.org (A.S.-N.); jmharo@pssjd.org (J.M.H.); beatriz.olaya@pssjd.org (B.O.)

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain; natalia.martinm@uam.es (N.M.-M.); marta.miret@uam.es (M.M.); dario.moreno@uam.es (D.M.-A.); joseluis.ayuso@uam.es (J.L.A.-M.)

³ Department of Medicine, Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

⁴ Serra Hünter fellow, Department of Statistics and Operations Research, Polytechnic University of Catalonia-BarcelonaTech, 08028 Barcelona, Spain

⁵ Department of Psychiatry, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), 28006 Madrid, Spain; elvira.lara@uam.es

⁶ Department of Psychiatry, Universidad Autónoma de Madrid, 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: df.martinez@pssjd.org; Tel.: +34-93-640-63-50

Received: 19 March 2020; Accepted: 20 April 2020; Published: 22 April 2020



Abstract: (1) Cognitive decline differs among individuals and cognition function domains. We sought to identify distinct groups of immediate and delayed verbal memory in two age subsamples (50–64, 65+ years), and to analyze associated factors. (2) Latent class mixed models were used to identify verbal memory trajectories in a sample of Spanish community-dwelling individuals over 8 years' follow up. Chi-square and Kruskal–Wallis tests were used to assess differences among trajectories. (3) Different trajectories were identified. In the case of immediate verbal memory, these were: very low/decline (6.3%), low/stable (38.2%), medium/slow decline (43.4%), and high/slow decline (12.2%) in the middle-aged group, and low/decline (20.4%), medium/slow decline (60.4%), and high/slow decline (19.2%) in the older subsample. In delayed verbal memory, more distinct patterns were found: very low/decline (12.4%), low/stable (51.4%), medium/accelerated decline (24.7%), and high/slow increase (11.4%) in the younger group, and low/slow decline (34.4%), medium/decline (52.7%), and high/slow decline (12.9%) in the older group. (4) Overall, low initial performance and decline were associated with older age, lower education, and higher diabetes/stroke prevalence. Differences found suggests heterogeneity in cognitive ageing. The high prevalence of cardiovascular diseases in those with worse cognition suggests that early interventions to prevent those conditions should be targeted in midlife to delay cognitive decline.

Keywords: cognition; cognitive functions; cognitive aging; memory; epidemiology

1. Introduction

By 2050, the world's population aged 60 years and older is expected to almost double, from 12.7% in 2017 to 21.3% [1]. Europe is projected to remain the most aged region, with 34% of the population aged 60+ [1]. Along with this rapid increase, [2], there is huge burden placed on older individuals,

their families, and society in general [3]. Cognitive function, however, is expected to decline along with normal aging [4], but the rate by which cognition declines seems to be distinct across individuals [5]. Understanding these age-related changes in cognition and their determinants is important because an optimal cognitive function in older adults can help maintain functional their independence and effective communication with others [6,7].

Longitudinal studies have shown that around the age of 60, cognition is more likely to begin to decline [8], although there seems to exist important heterogeneity in the rate of decline. The use of latent class analysis techniques to classify older adults according to their trajectories of cognition over time has overall revealed the presence of at least three [9,10], if not four [11–13] groups. Despite the fact that the differences between studies might be explained by distinct methodologies (i.e., sampling methods, outcomes, covariates), some commonalities can be found. First, the majority of the individuals maintain a stable trajectory or a slow decline, whereas a small part of them could be classified as rapid decliners [9,11,12]. Second, those with low baseline cognition scores are more likely to decline faster [10–12]. Third, those groups with better initial performance on cognition are composed mainly of younger individuals with higher education levels [10–12].

There is a suggestion that different cognition domains decline differently [13,14]. Crystallized intelligence, composed of verbal abilities, general knowledge, and number skills, is more likely to remain or gradually improve with age, whereas fluid intelligence, made up of other cognitive abilities such as memory, executive function, and processing speed, is more prone to decline with age [13–15]. Previous studies on verbal memory trajectories [11,12] have typically combined immediate and delayed verbal memory measures into one dimension, in spite of there being measures of different cognitive functions, short-term memory and long-term memory, respectively, according to the Shiffrin and Atkinson model of human memory [16].

Furthermore, several predictors of cognitive decline have been studied, and some factors have consistently been associated with faster decline of cognition. Medical conditions such as diabetes, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and stroke have been shown to be associated with poorer cognitive performance [3,17]. Similarly, depression has been widely recognized as a risk factor for cognitive impairment [3,13]. Smoking status or ever having smoked have been associated with greater cognitive decline, as has physical inactivity, suggesting that active individuals have better cognitive function than sedentary ones [18–20]. Nonetheless, some sociodemographic variables, like sex, socioeconomic status, and level of education, have yielded inconsistent results [13,21].

Understanding cognitive decline related to age in middle-aged and older individuals and the factors involved in that decline are crucial for early interventions, particularly in earlier ages when preventive programs could be more effective in reversing or mitigating cognitive deterioration in order to delay care dependency. The aims of the present study were to: (1) identify different verbal memory trajectories in a community-dwelling sample of middle-aged (50–64) and older adults (65+), (2) determine the associations between several variables, such as sociodemographics, lifestyles, depression, and medical conditions in these trajectories.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Data Collection

We analyzed data from “Edad con Salud”, a longitudinal survey of the Spanish general adult population (aged 18+ years with oversampling of those aged 50+ years). The first wave was part of the Collaborative Research on Ageing in Europe (COURAGE in Europe) study [22]. The baseline sample was nationally representative since it was generated by multistage clustered sampling and strata included all autonomous communities in Spain except Ceuta and Melilla. Data on households were provided by the Spanish Statistical Office. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the study protocols for the baseline, wave one and two were approved by the Ethics

Review Committee of Hospital Universitario La Princesa, Madrid (reference numbers PI-364, PI-2399, and PI-2801), and the Ethics Review Committee of Fundació Sant Joan de Déu (reference numbers PIC-12-11 and PIC-129-17). Informed consent was obtained from all individuals. Face-to-face structured interviews were conducted by trained lay interviewers at the respondents' homes.

Respondents unable to undertake the interview because of severe cognitive (MMSE score < 16 [23] or family's report of dementia diagnosis) or physical impairment were administered a shorter version of the questionnaire to a proxy respondent.

A total of 4753 persons participated at baseline between 2011 and 2012, with a response rate (RR) of 69.9%. The second wave (RR = 69.5%) took place between 2014 and 2015 and 2528 participants (53.2%) completed the interview, whereas in the third assessment (RR = 73.0%), which was undertaken in 2018, 1577 participants completed the interview. Figure 1 shows the study flowchart.

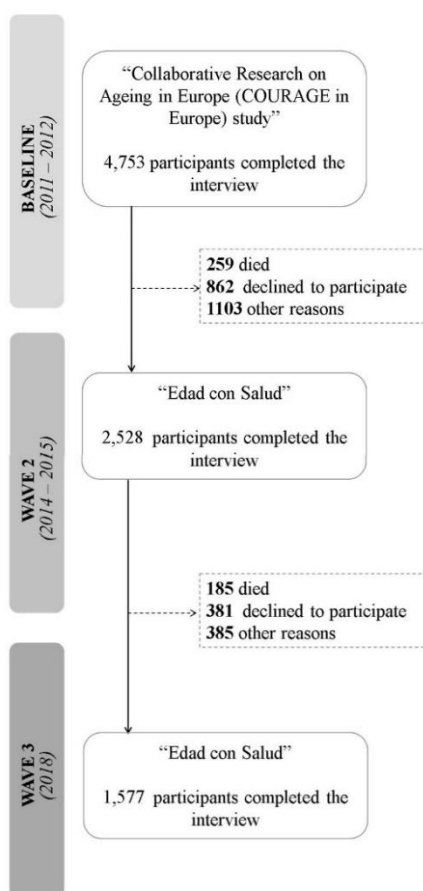


Figure 1. Flow-chart of the study population.

We used data from individuals who were aged 50 years or older at baseline. We included those participants who took part in the three assessments and completed a non-proxy interview ($n = 1237$), whereas those who had one or more missing values in immediate and/or delayed verbal recall in any wave were excluded ($n = 148$), resulting in a final analytical sample of 1089 individuals.

2.2. Measures

To evaluate immediate and delayed verbal recall in the three waves, participants were asked to recall a list of 10 words four times immediately and after a short delay, respectively (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) [24]). A composite score was built as the sum of the number of correct words (0–30) for immediate verbal memory. Delayed recall scores ranged from 0 to 10. In both cases, higher scores indicated better memory.

Respondents were asked about the presence of the following chronic conditions (CCs) in each wave: diabetes, hypertension, asthma, COPD, arthritis, angina pectoris, stroke, and depression. To assess these conditions, we used a combined method consisting of self-reported diagnosis in the previous 12-months, and/or symptom-based algorithms based on the World Health Organization Study on global AGEing and adult health WHO-SAGE protocol [25]. Depression was assessed with an adapted version of the World Health Organization Composite International Diagnostic Interview (CIDI) [26]. Presence or absence of these conditions was coded as *yes/no*. The number of conditions was arrived at by adding up the occurrences of all the above-mentioned CCs at baseline.

Self-reported sociodemographic variables included sex, age, marital status (never married, married or currently cohabiting, separated or divorced, and widowed), level of education (less than primary education, primary education, secondary education, and tertiary education), quintiles of household income (first quintile indicating lowest level), ever worked coded as *yes/no*, and living in a rural or an urban area.

Physical activity level (low, moderate, or high) was based on the Global Physical Activity Questionnaire version 2 (GPAQ v2) [27]. A 4-level tobacco consumption variable (never smoked, daily smoker, not daily smoker, and not current smoker) and a 4-category alcohol intake variable (lifetime abstainer, occasional drinker, infrequent heavy drinker, and frequent heavy drinker) were also included as covariates.

The level of disability was assessed using the 12-item interviewer-administered version of the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0) [28]. Participants were asked to report the level of difficulty they had in doing various activities during the previous 30 days using a five-point scale. The global score was obtained as the sum of the items and transformed into a 0 to 100 scale, with higher scores indicating greater disability.

Quality of life was measured with the WHOQOL-AGE, a version of the World Health Organization Quality of Life instrument (WHOQOL) that was developed for the old-age population [29].

2.3. Statistical Analyses

All analyses were calculated separately for people aged 50–64 ($n = 633$) and those aged 65+ ($n = 456$) years old at baseline, to explore differences between the two age groups and allow comparability with previous studies on verbal memory trajectories. Models were run independently for immediate and delayed verbal memory.

Latent class growth analysis (LCGA), or also called the group-based trajectory model (GBTM) [30], were conducted on each age group using the Mplus version 7.4 software [31]. This method classifies individuals into groupings with similar patterns, called latent classes. The time metric was years of the study (0,3,6), and the outcome was immediate and delayed verbal memory assessed in waves 1–3.

The number of trajectories was determined by analyzing 2–5 group models without covariates. Model selection to determine the optimal number of latent trajectories was performed according to the adjusted Bayesian information criterion (aBIC), where the lowest value indicates better fit [32]. Average posterior probabilities above 70% also indicate optimal fit [33]. Entropy index values higher than 0.80 indicate that the latent trajectories are highly discriminating [32]. Moreover, class sample sizes were also taken into account since inadequate sample size can lead to convergence problems, insufficient power to identify classes, and changing solutions [33]. Individuals were allocated to clusters according to maximum a posteriori criterion (MAP).

The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality assumption and Levene’s test to assess the equality of variances for a variable calculated for two or more groups. Categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher’s exact test, and continuous variables were compared using Kruskal–Wallis test to assess differences between latent classes. A two-sided p -value < 0.05 was considered statistically significant. These analyses and the graph display tasks were carried out using R Version 3.5.3 [34].

3. Results

3.1. Descriptive Analysis

Table 1 summarizes the baseline characteristics of each group subsample: 50–64 and 65+. The average baseline age was 56.62 [IQR = 60.00, 53.00] in the middle-aged group and 73.01 [IQR = 77.00, 68.00] in the older group; the sample comprised slightly more women than men (52.0% and 54.6%, respectively), and in the 65+ group, a higher proportion of participants had less than primary education (46.5%). The most prevalent conditions were hypertension (34.3% and 49.1%) and arthritis (19.6% and 33.4%, respectively). Disability was higher in the older group (15.02 [IQR = 25.00, 0.00]) compared to the younger (7.60 [IQR = 8.33, 0.00]). Middle-aged individuals showed higher scores on both measures of verbal memory (17.36 [IQR = 21.00, 14.00]) and 5.35 [IQR = 7.00, 4.00], respectively) in contrast with the 65+ subsample (13.41 [IQR = 16.00, 10.00] and 3.74 [IQR = 5.00, 2.00], respectively).

Table 1. Baseline characteristics of the sample by age category ($n = 1089$).

Characteristics	50–64 ($n = 633$)	65+ ($n = 456$)	p -Value ¹
Age, mean [IQR]	56.62 [60.00, 53.00]	73.01 [77.00, 68.00]	<0.001
Women, n (%)	329 (52.0)	249 (54.6)	0.236
Marital status, n (%)			<0.001
Never married	65 (10.3)	29 (6.4)	
Married	453 (71.6)	268 (58.8)	
Divorced	68 (10.7)	15 (3.3)	
Widowed	47 (7.4)	144 (31.6)	
Level of education, n (%)			<0.001
Less than primary education	105 (16.6)	212 (46.5)	
Primary education	198 (31.3)	136 (28.8)	
Secondary education	225 (35.6)	76 (16.7)	
Tertiary education	105 (16.6)	32 (7.0)	
Ever worked, n (%)	587 (92.7)	365 (80.0)	<0.001
Household income quintiles, n (%)			<0.001
1st (lowest)	108 (17.1)	70 (15.4)	
2nd	111 (17.5)	111 (24.3)	
3rd	105 (16.6)	99 (21.7)	
4th	112 (17.7)	100 (21.9)	
5th (highest)	118 (18.6)	39 (8.6)	
Urban, n (%)	543 (85.8)	390 (85.5)	0.399
No. diseases, mean [IQR]	0.95 [1.00, 0.00]	1.52 [2.00, 1.00]	<0.001
Diseases, n (%)			
Diabetes	73 (11.5)	102 (22.4)	<0.001
Hypertension	217 (34.3)	224 (49.1)	<0.001
Asthma	38 (6.0)	47 (10.3)	0.002
COPD	35 (5.5)	57 (12.5)	<0.001
Arthritis	124 (19.6)	153 (33.4)	<0.001
Angina pectoris	27 (4.3)	41 (9.0)	<0.001
Stroke	18 (2.8)	27 (6.0)	<0.001
Depression	72 (11.4)	47 (10.3)	0.453
Tobacco, n (%)			<0.001
Never smoked	273 (43.1)	280 (61.4)	
Daily smoker	169 (26.7)	41 (9.0)	

Table 1. Cont.

Characteristics	50–64 (n = 633)	65+ (n = 456)	p-Value ¹
Not daily smoker	14 (2.2)	6 (1.3)	
Not current smoker	177 (28.0)	129 (28.3)	
Alcohol, n (%)			<0.001
Lifetime abstainers	168 (26.5)	158 (34.7)	
Occasional drinkers	170 (26.9)	132 (29.0)	
Infrequent heavy drinker	11 (1.7)	2 (0.4)	
Frequent heavy drinker	284 (44.9)	164 (36.0)	
Physical activity level, n (%)			<0.001
Low	199 (31.4)	134 (29.4)	
Moderate	225 (35.6)	201 (44.1)	
High	209 (33.0)	121 (26.5)	
WHODAS, mean [IQR]	7.60 [8.33, 0.00]	15.02 [25.00, 0.00]	<0.001
WHOQOL-Age, mean [IQR]	73.68 [83.10, 66.67]	72.54 [82.42, 64.15]	<0.001
Immediate verbal memory, mean [IQR]	17.36 [21.00, 14.00]	13.41 [16.00, 10.00]	<0.001
Delayed verbal memory, mean [IQR]	5.35 [7.00, 4.00]	3.74 [5.00, 2.00]	<0.001

Note. Household income was divided into 5 quintiles (the first indicating the lowest income). Marital status ‘married’ category included ‘currently married or cohabiting’, and ‘divorced’ included ‘divorced or separated’. Abbreviations: IQR, interquartile range; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. ¹ Based on Mann–Whitney U tests for numerical variables and Chi-squared tests for categorical variables.

3.2. Verbal Memory Trajectories

Table 2 shows the aBIC and entropy values for immediate and delayed verbal memory with two to five latent trajectory groups for both age subsamples. In the immediate verbal memory models, the four-group solution was selected as the best-fit model in the younger subsample (50–64), whereas in the 65+ subsample, the three-group solution was chosen. Similarly, in delayed verbal memory, the four-group solution was selected for the 50–64 subsample and the three-group solution for the 65+ subsample. Posterior probabilities were all above 0.70, indicating good fit.

Table 2. Model comparison of immediate and delayed verbal memory according to adjusted Bayesian information criterion (aBIC) over individuals aged 50–64 and 65+.

Age Groups	No. of Latent Classes	Immediate Verbal Memory		Delayed Verbal Memory	
		aBIC	Entropy	aBIC	Entropy
50–64	2	11125.778	0.676	8037.546	0.726
	3	11008.528	0.706	7971.521	0.691
	4	10999.151	0.688	7955.357	0.653
	5	11002.767	0.681	7955.693	0.69
65+	2	7722.539	0.646	5555.695	0.692
	3	7680.159	0.654	5541.606	0.547
	4	7674.616	0.698	5541.611	0.642
	5	7673.520	0.712	5542.644	0.626

Note. Boldface indicates the final selected model. aBIC adjusted Bayesian information criterion.

Trajectory groups were identified and labelled according to their baseline status and decline in verbal memory over the three waves (Figure 2). Note that these labels were merely descriptive and did not imply clinical meaning. In the case of immediate verbal memory and the 50–64 subsample, a small proportion (6.3%) was classified into the “very low/decline” group, which showed very low scores at baseline and an evident decline rate. The second group (“low/stable”) was composed of 38.2% of the sample and presented low scores which remained stable over the waves. The third (“medium/slow decline”) and fourth (“high/slow decline”) groups presented medium and good scores and a slow decline pattern, with a proportion of 43.4% and 12.2% of the individuals in each group,

respectively. In spite of the number of latent trajectories and their proportions, analogous groups were found in the 65+ subsample, where 20.4% were classified into the “low/decline” group, 60.4% into the “medium/slow decline” pattern, and 19.2% into the “high/slow decline” trajectory.

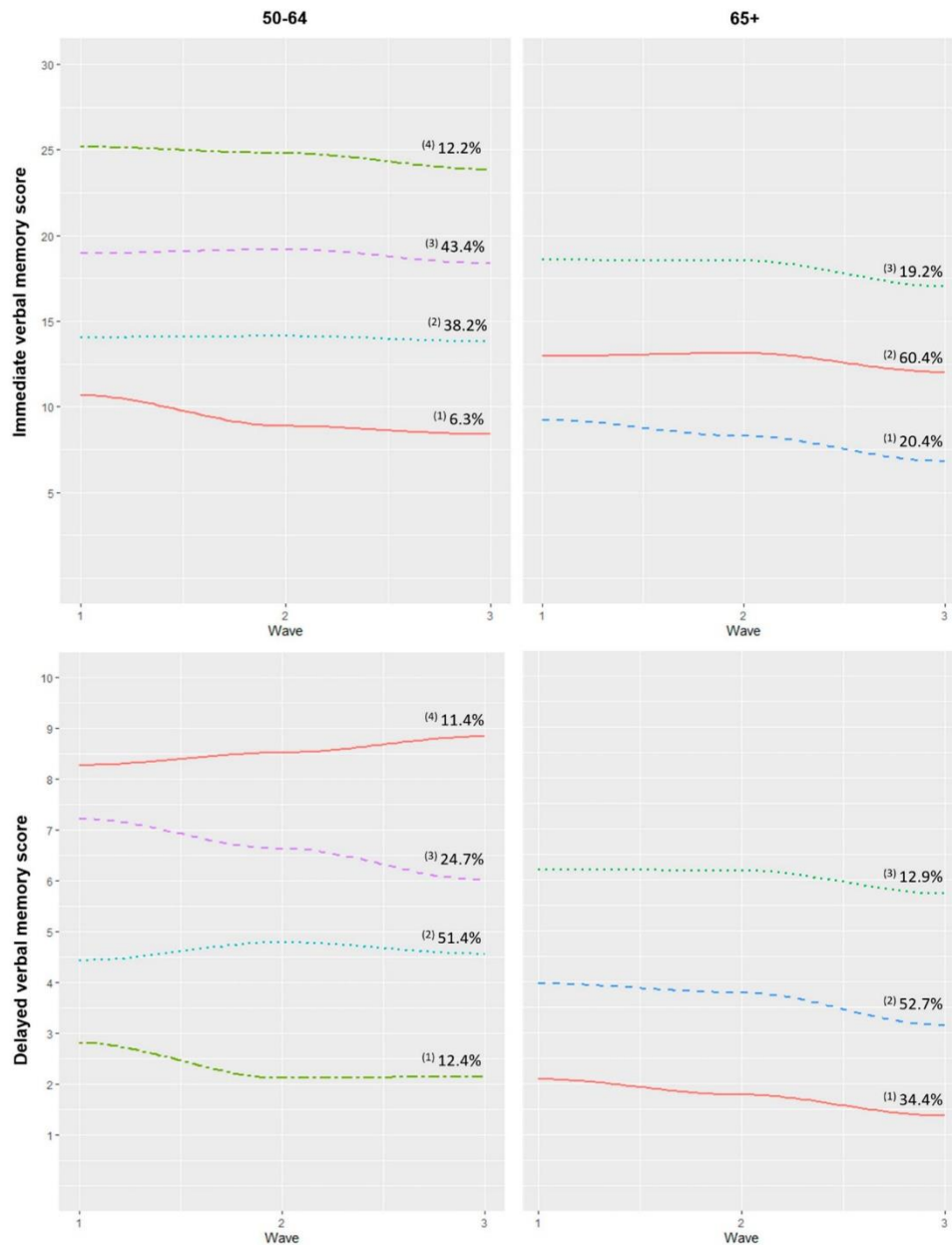


Figure 2. Trajectories of immediate and delayed verbal memory according to age. Note. The immediate verbal memory score ranges from 0 to 30, and delayed verbal memory ranges from 0 to 10, with higher scores indicating better performance. These trajectories were calculated using ‘time’ as a time-varying covariate. Immediate verbal memory 50–64: (1) Very low/decline, (2) Low/stable, (3) Medium/slow decline, (4) High/slow decline; 65+: (1) Low/decline, (2) Medium/slow decline, (3) High/slow decline. Delayed verbal memory 50–64: (1) Very low/decline, (2) Low/stable, (3) Medium/accelerated decline, (4) High/slow increase; 65+: (1) Low/slow decline, (2) Medium/decline, (3) High/slow decline.

Concerning delayed verbal memory trajectories, four patterns were identified in the middle-aged subsample. A small proportion of participants (12.4%) were classified into the “very low/decline” trajectory. Most of the sample (51.4%) was in the “low/stable” group, composed of individuals with low scores at baseline with a slight increase in the second wave which reverted in the third assessment. The greatest decline was found in the “medium/accelerated decline” pattern, composed of 24.7% of the sample. Finally, 11.4% of the participants, classified into the “high/slow increase” group, showed a slight rise in delayed verbal memory scores over the waves. In the case of the 65+ subsample, three trajectories of decliners with different initial performance were found: “low/slow decline” (34.4%), “medium/decline” (52.7%), and “high/slow decline” (12.9%).

3.3. Association between Verbal Memory Trajectories and Covariates

Tables 3 and 4 present the results of comparisons of demographic and clinical characteristics at baseline in group membership for immediate verbal memory. Similar results were found for both age subsamples. Those classified into “very low/decline” patterns showed higher age (50–64: 58.41 [IQR = 61.5, 55.5], $p < 0.001$; 65+: 76.10 [IQR = 79.3, 73.0], $p < 0.001$) and greater proportion of participants with less than primary education (48.4%, $p < 0.001$; 67.8%, $p < 0.001$). In contrast, those participants classified into both “high/slow decline” profiles had higher proportions of individuals with tertiary education (53.4%, $p < 0.001$; 19.5%, $p < 0.001$, respectively), people who had worked (100.0%, $p = 0.001$; 92.7%, $p = 0.001$), and those with a higher household income (36.9%, $p < 0.001$; 20.8%, $p < 0.001$).

Regarding their clinical profiles, the middle-aged “very low/decline” group had a greater number of diseases (1.52 (SD = 1.23), $p < 0.001$) compared to the other profiles. Most notably, prevalence of diabetes (22.6%, $p < 0.001$), arthritis (29.0%, $p = 0.001$), stroke (9.7%, $p = 0.037$), and depression (25.8%, $p = 0.002$) were significantly higher in this group. In the case of the same profile in the 65+ subsample, only diabetes (32.2%, $p = 0.007$) and arthritis (44.8%, $p = 0.031$) prevalence reached statistical significance, both being higher in the “very low/decline” pattern. These profiles also showed greater disability (12.72 (SD = 19.12), $p < 0.001$; 24.10 (SD = 22.27), $p < 0.001$) and worse quality of life (63.34 (SD = 17.34), $p < 0.001$; 66.15 (SD = 13.66), $p < 0.001$) in both age groups.

Concerning lifestyles, those classified into “very low/decline” groups had greater proportions of low physical activity level (48.4%, $p = 0.001$; 41.5%, $p = 0.004$), whereas those who had better performance on cognition at baseline in both age groups showed higher levels of physical activity (53.4%, $p = 0.001$; 39.0%, $p = 0.004$). Tobacco and alcohol were significant only in the 65+ subsample. The participants classified into “very low/decline” had a higher proportion of ‘never smoked’ participants (73.6%, $p = 0.013$) as well as lifetime abstainers (23.2%, $p = 0.023$).

In the same way, Tables 5 and 6 display the results for delayed verbal memory. Comparable trends and associations were found regarding age, level of education, household income, urbanity, disability, quality of life, and physical activity. Nevertheless, some differences should be highlighted. The pattern “high/slow increase” had a higher proportion of women (71.0%, $p < 0.001$) compared to the other trajectory groups in the middle-aged subsample. In delayed verbal memory, marital status was significant ($p = 0.013$) in the older subsample, where participants classified into “low/slow decline” group had a widowed participants proportion of 40.6%. Only those participants classified into the “very low/decline” pattern showed a higher prevalence of diabetes (20.6%, $p = 0.037$) and stroke (8.8%, $p = 0.010$) compared to the other trajectories.

Table 3. Comparison of sociodemographic and clinical characteristics between immediate verbal memory trajectories in the 50–64 subsample.

	50–64					
	“Very Low/Decline” (<i>n</i> = 31, 6.3%)	“Low/Stable” (<i>n</i> = 248, 38.2%)	“Medium/Slow Decline” (<i>n</i> = 281, 43.4%)	“High/Slow Decline” (<i>n</i> = 73, 12.2%)	<i>p</i> -Value ¹	Effect Size ²
Age	58.41 [61.5, 55.5]	57.85 [61.0, 55.0]	55.75 [59.0, 52.0]	55.01 [57.0, 52.0]	<0.001	0.07
Women, <i>n</i> (%)	13 (41.9)	118 (47.6)	152 (54.1)	46 (63.0)	0.064	0.10
Marital status, <i>n</i> (%)					0.104	0.09
Never married	5 (16.1)	20 (8.1)	25 (9.0)	15 (20.6)		
Married	20 (64.5)	186 (75.0)	203 (72.2)	44 (60.3)		
Divorced	4 (13.0)	20 (8.1)	36 (12.8)	8 (11.0)		
Widowed	2 (6.5)	22 (8.9)	17 (6.1)	6 (8.2)		
Level of education, <i>n</i> (%)					<0.001	0.32
Less than primary education	15 (48.4)	67 (27.0)	22 (7.8)	1 (1.4)		
Primary education	14 (45.2)	104 (41.9)	73 (26.0)	7 (9.6)		
Secondary education	1 (3.2)	60 (24.2)	138 (49.1)	26 (35.6)		
Tertiary education	1 (3.2)	17 (6.9)	48 (17.1)	39 (53.4)		
Ever worked, <i>n</i> (%)	28 (90.3)	219 (88.3)	267 (95.0)	73 (100.0)	0.001	0.15
Household income quintiles, <i>n</i> (%)					<0.001	0.17
1st (lowest)	3 (13.6)	38 (17.4)	51 (20.6)	16 (24.6)		
2nd	6 (27.3)	55 (25.1)	36 (14.5)	14 (21.5)		
3rd	6 (27.3)	54 (24.7)	40 (16.1)	5 (7.7)		
4th	7 (31.8)	45 (20.6)	54 (21.8)	6 (9.2)		
5th (highest)	0 (0.0)	27 (12.3)	67 (27.0)	24 (36.9)		
Urban, <i>n</i> (%)	21 (67.7)	215 (86.7)	241 (85.8)	66 (90.4)	0.021	0.12
No. Diseases	1.52 [3.0, 1.5]	1.17 [3.0, 1.0]	0.76 [2.0, 1.0]	0.66 [2.0, 1.0]	<0.001	0.04
Discases, <i>n</i> (%)						
Diabetes	7 (22.6)	41 (16.5)	18 (6.4)	7 (9.6)	<0.001	0.16
Hypertension	13 (43.3)	93 (38.8)	93 (33.7)	18 (25.0)	0.123	0.09
Asthma	2 (6.5)	19 (7.7)	12 (4.3)	5 (6.9)	0.422	0.06
COPD	3 (9.7)	20 (8.1)	10 (3.6)	2 (2.7)	0.064	0.10
Arthritis	9 (29.0)	64 (25.8)	44 (15.6)	7 (9.6)	0.001	0.15
Angina pectoris	2 (6.9)	12 (5.1)	10 (3.6)	3 (4.2)	0.783	0.04
Stroke	3 (9.7)	9 (3.6)	6 (2.14)	0 (0.0)	0.037	0.11
Depression	8 (25.8)	37 (14.9)	21 (7.5)	6 (8.2)	0.002	0.15
Tobacco, <i>n</i> (%)					0.495	0.06
Never smoked	17 (54.8)	114 (46.0)	114 (40.6)	28 (38.4)		
Daily smoker	7 (22.6)	62 (25.0)	80 (28.5)	20 (27.4)		
Not daily smoker	1 (3.2)	4 (1.6)	5 (1.8)	4 (5.5)		
Not current smoker	6 (19.4)	68 (27.4)	82 (29.2)	21 (28.8)		
Alcohol, <i>n</i> (%)					0.165	0.17
Lifetime abstainer	8 (25.8)	81 (32.7)	63 (22.4)	16 (21.9)		

Table 3. Cont.

	50–64					
	“Very Low/Decline” (n = 31, 6.3%)	“Low/Stable” (n = 248, 38.2%)	“Medium/Slow Decline” (n = 281, 43.4%)	“High/Slow Decline” (n = 73, 12.2%)	p-Value ¹	Effect Size ²
Occasional drinker	9 (29.0)	69 (27.8)	77 (27.4)	15 (20.6)		
Infrequent heavy drinker	0 (0.0)	5 (2.0)	6 (2.1)	0 (0.0)		
Frequent heavy drinker	14 (45.2)	93 (37.5)	135 (48.0)	42 (57.5)	0.001	0.13
Physical activity level, n (%)						
Low	15 (48.4)	86 (34.7)	85 (30.3)	13 (17.8)		
Moderate	10 (32.3)	85 (34.3)	109 (38.8)	21 (28.8)		
High	6 (19.4)	77 (31.0)	87 (31.0)	39 (53.4)		
WHODAS	12.72 [18.0, 0.0]	9.84 [13.8, 0.0]	5.73 [5.5, 0.0]	5.02 [2.7, 0.0]	<0.001	0.04
WHOQOL-Age	63.34 [74.2, 50.7]	71.88 [80.0, 65.0]	75.00 [84.5, 67.7]	79.88 [90.2, 71.3]	<0.001	0.04
Immediate verbal memory	10.68 [13.0, 8.5]	14.09 [17.0, 12.0]	18.95 [21.0, 17.0]	25.18 [27.0, 23.0]	<0.001	0.54
Delayed verbal memory	2.94 [4.0, 1.5]	4.28 [5.0, 3.0]	5.91 [7.0, 5.0]	7.88 [9.0, 7.0]	<0.001	0.32

Note. Values for continuous variables are mean and interquartile range [IQR]. WHODAS World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0, WHOQOL-Age World Health Organization Quality of Life instrument. ¹ Based on Kruskal–Wallis tests for numerical variables and Chi-squared tests for categorical variables. ² Based on η^2 measured for Kruskal–Wallis for numerical variables and Phi coefficient for Chi-squared tests for categorical variables

Table 4. Comparison of sociodemographic and clinical characteristics between immediate verbal memory trajectories in the 65+ subsample.

	65+				
	“Low/Decline” (n = 87, 20.4%)	“Medium/Slow Decline” (n = 287, 60.4%)	“High/Slow Decline” (n = 82, 19.2%)	p-Value ¹	Effect Size ²
Age	76.10 [79.3, 73.0]	72.80 [77.0, 68.0]	70.68 [73.0, 67.0]	<0.001	0.08
Women, n (%)	54 (62.1)	154 (53.7)	41 (50.0)	0.251	0.08
Marital status, n (%)				0.202	0.11
Never married	6 (7.0)	17 (5.6)	7 (8.5)		
Married	53 (61.0)	165 (57.5)	50 (61.0)		
Divorced	1 (1.2)	8 (2.8)	6 (7.3)		
Widowed	27 (31.0)	98 (34.2)	19 (23.2)		
Level of education, n (%)				<0.001	0.33
Less than primary education	59 (67.8)	140 (48.8)	13 (15.9)		
Primary education	24 (27.6)	94 (32.2)	18 (22.0)		
Secondary education	4 (4.6)	37 (12.9)	35 (42.7)		
Tertiary education	0 (0.0)	16 (5.6)	16 (19.5)		
Ever worked, n (%)	61 (70.1)	228 (79.4)	76 (92.7)	0.001	0.17
Household income quintiles, n (%)				<0.001	0.22

Table 4. Cont.

	"Low/Decline" (n = 87, 20.4%)	"Medium/Slow Decline" (n = 287, 60.4%)	"High/Slow Decline" (n = 82, 19.2%)	p-Value ¹	Effect Size ²
65+					
1st (lowest)	7 (9.3)	47 (17.6)	16 (20.8)		
2nd	32 (42.7)	73 (27.3)	6 (7.8)		
3rd	20 (26.7)	65 (24.3)	14 (18.2)		
4th	10 (13.3)	65 (24.3)	25 (32.5)		
5th (highest)	6 (8.0)	17 (6.4)	16 (20.8)		
Urban, n (%)	67 (77.0)	250 (87.1)	73 (89.0)	0.039	0.12
No. Diseases	1.64 [3.0, 2.0]	1.53 [3.0, 2.0]	1.35 [3.0, 2.0]	0.430	0.14
Diseases, n (%)					
Diabetes	28 (32.2)	64 (22.3)	10 (12.2)	0.007	0.15
Hypertension	38 (45.8)	143 (51.1)	43 (53.1)	0.609	0.05
Asthma	7 (8.1)	34 (11.9)	6 (7.3)	0.366	0.07
COPD	11 (12.6)	35 (12.2)	11 (13.4)	0.956	0.01
Arthritis	39 (44.8)	92 (32.1)	22 (26.8)	0.031	0.12
Angina pectoris	10 (12.5)	24 (8.8)	7 (8.97)	0.605	0.05
Stroke	6 (6.9)	15 (5.2)	6 (7.3)	0.710	0.04
Depression	11 (12.6)	32 (11.1)	4 (4.9)	0.187	0.09
Tobacco, n (%)					
Never smoked	64 (73.6)	176 (61.3)	40 (48.8)	0.013	0.13
Daily smoker	3 (3.5)	31 (10.8)	7 (8.5)		
Not daily smoker	2 (2.3)	3 (1.1)	1 (1.2)		
Not current smoker	18 (20.7)	77 (26.8)	34 (41.5)	0.023	0.14
Alcohol, n (%)					
Lifetime abstainer	43 (49.4)	96 (33.5)	19 (23.2)		
Occasional drinker	22 (25.3)	87 (30.3)	23 (28.1)		
Infrequent heavy drinker	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)		
Frequent heavy drinker	22 (25.3)	102 (35.5)	40 (48.8)	0.004	0.13
Physical activity level, n (%)					
Low	36 (41.5)	82 (28.6)	16 (19.5)		
Moderate	36 (41.4)	131 (45.6)	34 (41.5)		
High	15 (17.2)	74 (25.8)	32 (39.0)		
WHODAS	24.10 [39.5, 5.5]	14.44 [25.0, 0.0]	8.06 [11.1, 0.0]	<0.001	0.07
WHOQOL-Age	66.15 [75.0, 59.2]	73.01 [80.9, 65.3]	77.23 [86.9, 68.3]	<0.001	0.06
Immediate verbal memory	9.49 [12.0, 7.0]	13.02 [15.0, 11.0]	18.62 [21.0, 16.0]	<0.001	0.38
Delayed verbal memory	2.59 [4.0, 1.75]	3.54 [4.0, 2.0]	5.59 [7.0, 4.0]	<0.001	0.22

Note. Values for continuous variables are mean and interquartile range [IQR]. WHODAS World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0, WHOQOL-Age World Health Organization Quality of Life instrument. ¹ Based on Kruskal–Wallis tests for numerical variables and Chi-squared tests for categorical variables. ² Based on η^2 measured for Kruskal–Wallis for numerical variables and Phi coefficient for Chi-squared tests for categorical variables.

Table 5. Comparison of sociodemographic and clinical characteristics between delayed verbal memory trajectories in the 50–64 subsample.

	“Very Low/Decline” (<i>n</i> = 68, 12.4%)	“Low/Stable” (<i>n</i> = 346, 51.4%)	“Medium/Accelerated Decline” (<i>n</i> = 150, 24.7%)	“High/Slow Increase” (<i>n</i> = 69, 11.4%)	<i>p</i> -Value ¹	Effect Size ²
Age	58.94 [62.0, 56.0]	56.91 [60.0, 54.0]	55.64 [59.0, 52.0]	54.97 [58.0, 51.0]	<0.001	0.07
Women, <i>n</i> (%)	26 (38.2)	170 (49.1)	84 (56.0)	49 (71.0)	<0.001	0.17
Marital status, <i>n</i> (%)					0.858	0.06
Never married	7 (10.3)	32 (9.3)	17 (11.3)	9 (13.0)		
Married	49 (72.1)	249 (72.0)	107 (71.3)	48 (69.6)		
Divorced	7 (10.3)	36 (10.4)	19 (12.7)	6 (8.7)		
Widowed	5 (7.4)	29 (8.4)	7 (4.7)	6 (8.7)		
Level of education, <i>n</i> (%)					<0.001	0.25
Less than primary education	18 (26.5)	72 (20.8)	11 (7.3)	4 (5.8)		
Primary education	39 (57.4)	117 (33.8)	32 (21.3)	10 (14.5)		
Secondary education	9 (13.2)	121 (35.0)	71 (47.3)	24 (34.8)		
Tertiary education	2 (3.0)	36 (10.4)	36 (24.0)	31 (44.9)		
Ever worked, <i>n</i> (%)	60 (88.2)	318 (91.9)	141 (94.0)	68 (98.6)	0.101	0.10
Household income quintiles, <i>n</i> (%)					<0.001	0.15
1st (lowest)	9 (15.8)	54 (17.6)	33 (25.0)	12 (20.7)		
2nd	20 (35.1)	58 (18.9)	22 (16.7)	11 (19.0)		
3rd	16 (28.1)	66 (21.5)	16 (12.1)	7 (12.1)		
4th	6 (10.5)	75 (24.4)	23 (17.4)	8 (13.8)		
5th (highest)	6 (10.5)	54 (17.6)	38 (28.8)	20 (34.5)		
Urban, <i>n</i> (%)	53 (78.0)	290 (84.0)	139 (92.7)	61 (88.4)	0.013	0.13
No. Diseases	2.29 [3.0, 1.0]	1.99 [2.0, 1.0]	1.84 [2.0, 1.0]	1.61 [2.0, 1.0]	0.135	0.05
Diseases, <i>n</i> (%)						
Diabetes	14 (20.6)	41 (11.9)	14 (9.3)	4 (5.8)	0.037	0.12
Hypertension	30 (45.5)	123 (36.3)	47 (32.2)	17 (25.4)	0.084	0.10
Asthma	3 (4.4)	26 (7.5)	4 (2.7)	5 (7.3)	0.182	0.09
COPD	4 (5.9)	24 (6.9)	6 (4.0)	1 (1.5)	0.240	0.08
Arthritis	18 (26.5)	68 (19.7)	29 (19.3)	9 (13.0)	0.269	0.08
Angina pectoris	3 (4.6)	15 (4.5)	7 (4.8)	2 (2.9)	0.937	0.03
Stroke	6 (8.8)	9 (2.6)	3 (2.0)	0 (0.0)	0.010	0.13
Depression	10 (14.7)	41 (11.9)	17 (11.3)	4 (5.8)	0.398	0.07
Tobacco, <i>n</i> (%)					0.060	0.09
Never smoked	26 (38.2)	163 (47.1)	60 (40.0)	24 (34.8)		
Daily smoker	18 (26.5)	92 (26.6)	38 (25.3)	21 (30.4)		
Not daily smoker	1 (1.5)	6 (1.7)	2 (1.3)	5 (7.3)		
Not current smoker	23 (33.8)	85 (24.6)	50 (33.3)	19 (27.5)		

Table 5. Cont.

	50–64				
	“Very Low/Decline” (n = 68, 12.4%)	“Low/Stable” (n = 346, 51.4%)	“Medium/Accelerated Decline” (n = 150, 24.7%)	“High/Slow Increase” (n = 69, 11.4%)	p-Value ¹ Effect Size ²
Alcohol, n (%)					0.109
Lifetime abstainer	18 (26.5)	92 (26.6)	39 (26.0)	19 (27.5)	
Occasional drinker	14 (20.6)	105 (30.4)	37 (24.7)	14 (20.3)	
Infrequent heavy drinker	4 (5.9)	3 (0.9)	4 (2.7)	0 (0.0)	
Frequent heavy drinker	32 (47.1)	146 (42.2)	70 (46.7)	36 (52.2)	
Physical activity level, n (%)					<0.001
Low	29 (42.7)	117 (33.8)	42 (28.0)	11 (15.9)	
Moderate	21 (30.9)	128 (37.0)	56 (37.3)	20 (29.0)	
High	18 (26.5)	101 (29.2)	52 (34.7)	38 (55.1)	
WHODAS	10.91 [16.7, 0.0]	7.99 [11.1, 0.0]	6.82 [8.3, 0.0]	4.11 [2.8, 0.0]	0.005
WHOQOL-Age	70.01 [77.7, 65.8]	72.91 [82.9, 66.2]	74.58 [82.5, 67.0]	79.21 [88.6, 70.6]	0.002
Immediate verbal memory	12.41 [15.0, 10.0]	15.84 [19.0, 13.0]	20.45 [23.0, 18.0]	23.16 [27.0, 21.0]	<0.001
Delayed verbal memory	2.81 [4.0, 2.0]	4.45 [5.0, 4.0]	7.23 [8.0, 6.0]	8.28 [10.0, 7.0]	<0.001

Note. Values for continuous variables are mean and interquartile range [IQR]. WHODAS World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0, WHOQOL-Age World Health Organization Quality of Life instrument. ¹ Based on Kruskal–Wallis tests for numerical variables and Chi-squared tests for categorical variables. ² Based on η^2 measured for Kruskal–Wallis for numerical variables and Phi coefficient for Chi-squared tests for categorical variables.

Table 6. Comparison of sociodemographic and clinical characteristics between delayed verbal memory trajectories in the 65+ subsample.

	65+			
	“Low/Slow Decline” (n = 138, 34.4%)	“Medium/Decline” (n = 263, 52.7%)	“High/Slow Decline” (n = 55, 12.9%)	p-Value ¹ Effect Size ²
Age	75.46 [79.3, 70.0]	72.23 [76.0, 68.0]	70.93 [73.0, 67.3]	<0.001
Women, n (%)	74 (53.6)	141 (53.6)	34 (61.8)	0.518
Marital status, n (%)				0.013
Never married	8 (5.8)	16 (6.1)	5 (9.1)	
Married	71 (51.5)	167 (63.5)	30 (54.6)	
Divorced	3 (2.2)	8 (3.0)	4 (7.3)	
Widowed	56 (40.6)	72 (27.4)	16 (29.1)	
Level of education, n (%)				<0.001
Less than primary education	80 (58.0)	116 (44.1)	16 (29.1)	
Primary education	43 (31.2)	80 (30.4)	13 (23.6)	
Secondary education	9 (6.5)	47 (17.9)	20 (36.4)	
Tertiary education	6 (4.4)	20 (7.6)	6 (11.0)	
Ever worked, n (%)	101 (73.2)	217 (82.5)	47 (85.5)	0.048

Table 6. Cont.

	"Low/Slow Decline" (n = 138, 34.4%)	"Medium/Decline" (n = 263, 52.7%)	"High/Slow Decline" (n = 55, 12.9%)	p-Value ¹	Effect Size ²
Household income quintiles, n (%)					
1st (lowest)	17 (13.8)	44 (18.0)	9 (17.3)	0.345	0.10
2nd	42 (34.2)	61 (25.0)	8 (15.4)		
3rd	28 (22.8)	59 (24.2)	12 (23.1)		
4th	25 (20.3)	58 (23.8)	17 (32.7)		
5th (highest)	11 (9.0)	22 (9.0)	6 (11.5)		
Urban, n (%)	108 (78.3)	232 (88.2)	50 (90.9)	0.012	0.14
No. Diseases	2.63 [3.0, 2.0]	2.49 [3.0, 2.0]	2.35 [3.0, 1.0]	0.395	0.13
Diseases, n (%)					
Diabetes	37 (26.8)	57 (21.7)	8 (14.6)	0.166	0.09
Hypertension	67 (50.0)	131 (51.0)	26 (49.1)	0.960	0.01
Asthma	16 (11.6)	27 (10.3)	4 (7.3)	0.671	0.04
COPD	23 (16.7)	26 (9.9)	8 (14.6)	0.132	0.09
Arthritis	48 (34.8)	90 (34.2)	15 (27.3)	0.571	0.05
Angina pectoris	11 (8.7)	24 (9.6)	6 (11.5)	0.837	0.03
Stroke	11 (8.0)	13 (5.0)	3 (5.5)	0.469	0.06
Depression	19 (13.8)	25 (9.5)	3 (5.5)	0.185	0.09
Tobacco, n (%)					
Never smoked	89 (64.5)	159 (60.5)	32 (58.2)	0.138	0.10
Daily smoker	8 (5.8)	31 (11.8)	2 (3.6)		
Not daily smoker	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (3.6)		
Not current smoker	40 (29.0)	70 (26.6)	19 (34.6)	0.390	0.09
Alcohol, n (%)					
Lifetime abstainer	39 (40.6)	103 (31.2)	22 (36.4)		
Occasional drinker	43 (31.2)	76 (29.0)	13 (23.6)		
Infrequent heavy drinker	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)		
Frequent heavy drinker	39 (28.3)	103 (39.2)	22 (40.0)	0.003	0.13
Physical activity level, n (%)					
Low	48 (34.8)	75 (28.5)	11 (20.0)		
Moderate	62 (44.9)	121 (46.0)	18 (32.7)		
High	28 (20.3)	67 (25.5)	26 (47.3)		
WHODAS	19.57 [33.3, 2.7]	13.66 [19.4, 0.0]	10.75 [15.9, 0.0]	<0.001	0.04
WHOQOL-Age	68.58 [78.9, 60.6]	73.61 [82.6, 65.4]	76.79 [86.4, 65.6]	<0.001	0.03
Immediate verbal memory	10.64 [13.0, 8.0]	13.91 [17.0, 11.0]	17.57 [21.0, 15.0]	<0.001	0.21
Delayed verbal memory	2.20 [3.0, 1.0]	3.97 [5.0, 3.0]	6.31 [7.8, 5.0]	<0.001	0.39

Note. Values for continuous variables are mean and interquartile range [IQR]. WHODAS World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0, WHOQOL-Age World Health Organization Quality of Life instrument. ¹ Based on Kruskal–Wallis tests for numerical variables and Chi-squared tests for categorical variables. ² Based on η^2 measured for Kruskal–Wallis for numerical variables and Phi coefficient for Chi-squared tests for categorical variables.

4. Discussion

Our aim was to determine the number of distinct latent groups in a population-based sample of middle-aged and older adults using two cognitive outcomes (i.e., immediate and delayed recall) and identify whether these groups differed according to several variables.

Four and three distinct trajectories of immediate recall were identified in the middle-aged and the older subsample, respectively. Even though not great differences have been found in terms of rates of decline, our findings suggest that having low scores at baseline is followed by a greater rate of decline over time, whereas having medium and higher scores at baseline is related to a slower decline afterward. These results are in keeping with previous studies, where poor initial performance was associated with greater decline [10–12].

As for the delayed recall test, we found that 11.4% of the middle-aged participants followed a “high/slow increase” trajectory, with higher scores at baseline and a slight increase over time. This improvement might be the result of the re-test or practice effect, which is especially common in fluid intelligence measures such as verbal episodic memory [35]. This effect is generally more pronounced in the initial assessments and is expected to diminish over subsequent waves [36]. This effect was also observed in the “low/stable” group, with a subtle improvement in wave two that reverted in the third assessment. Moreover, some authors suggest that the retest effect varies across different cognitive tests and cognitive domains [36]. This might explain why this trend was not observed when using immediate recall as the outcome.

Comparison between latent groups suggests different patterns. In general, those individuals classified in “very low/decline” patterns are more likely to be older than those with better baseline scores. Likewise, the participants with better cognition included a higher proportion of people with tertiary education. Thus, education level seems to contribute to the initial levels of cognition. Higher education might contribute to greater cognitive reserve to compensate brain neuropathology and delay the onset of clinical symptoms [37]. Similarly, better household income might be related to more cognitively demanding occupations, and better access to health services, also more likely when living in an urban area, with a positive effect on cognition [38].

Our findings also show that cardiovascular conditions such as diabetes and stroke are associated with lower memory scores in the 50–64 age group for both verbal memory measures. The individuals classified in the “very low/decline” and “low/stable” trajectories for both verbal memory measures showed a remarkably higher prevalence of those conditions, which are causally related to neuronal loss and which are associated with cognitive decline [3,39]. However, only diabetes remained significantly associated with immediate memory in the older subsample, whereas none of the studied CCs was associated with delayed verbal memory. This is in line with previous studies showing that cardiovascular risk factors and conditions are related to cognitive decline in midlife [40,41].

Presence of arthritis was also associated with declining trajectories of immediate verbal memory for both age groups. Some authors suggest that cardiovascular diseases increase the risk of arthritis, and acting synergistically may accelerate cognitive deterioration [42,43]. In our data, depression was associated only with immediate verbal memory in the middle-aged sample. One explanation for why it has not been found in delayed verbal memory is the effect of affected attentional processes which are common in depressed individuals and which play an important role in immediate or short-term memory [16]. Moreover, memory appears not to be affected by depression among the oldest cohort, suggesting that at this age, other underlying factors influence cognition.

As expected, those with lower verbal memory scores showed greater disability, and consequently reported a poorer quality of life. These results were common between the two age subsamples. Regarding the health-related risk factors, of note is the association between physical activity and cognition trajectories. Those who scored higher in cognition (high and medium performers) engaged more frequently in vigorous physical activity, whereas those with very low scores of cognition in the first wave reported lower physical activity levels. This is in keeping with emerging research focused on the role of physical activity in cognitive function, suggesting that active individuals have better

cognitive function than sedentary ones [18–20]. Moreover, there is some evidence in the literature about protective effects of physical activity on risk for future dementia [44]. Conversely, smoking status and alcohol consumption yielded paradoxical and mixed evidence. The literature suggests that current smokers are more likely to present cognitive decline, though in our 65+ sample, they were the ones who had better immediate verbal memory scores and a slower decline pattern [45]. In the same line, the same participants showed a greater proportion of heavy and occasional drinkers. One possible explanation is the effect of their health status on lifestyles, so those with a higher prevalence of CC would quit smoking or reduce alcohol intake to improve or at least not worsen their health.

Strengths and Limitations

Our findings should be considered in light of limitations. First, the presence of CCs was partially based on self-reporting, although we also used symptom-based algorithms to avoid underdiagnosis. Nevertheless, some authors support self-reported diagnostics as a well-established method to evaluate CC in population-based studies [46]. Second, we analyzed data from those individuals who participated in the three waves, and who had complete information for verbal memory variables. This might have introduced some bias since participants with worse health and cognition status may have been likelier to drop out of the study or to have missing values in the cognitive tests [47]. Related to this, participants who completed a proxy interview due to cognitive problems, such as neurodegenerative disease, were excluded from the analyses, since we aimed to study non-clinical cognitive decline. Nonetheless, participants with the incipient neurodegenerative disease may have been included in our analytical sample because of the sensitivity of the used screening tool. Third, it would have been of interest to assess the effect of practice on the estimated rates of cognitive change. However, it is unlikely that a retest effect affected the separation of participants into trajectory groups, and it could not have influenced the estimated association of sociodemographic, clinical, and risk factors variables with change. Fourth, immediate and delayed verbal memory was assessed using one indicator, the CERAD list. It would be of interest to include more assessment tools to evaluate cognitive domains to analyze if those differences could be due to task-specific effects. Notwithstanding, the CERAD list is a standard test which has been used in other of trajectories of verbal memory [11–13]. Lastly, the study of cognitive trajectories and the time-varying variables could have been analyzed more in-depth using linear mixed models or a growth mixture model (GMM) [30]. Nevertheless, since we aimed to identify groups of individuals according to their immediate and delayed verbal memory scores without taking into account covariates, and to allow comparability among previous studies on cognitive trajectories [11,12], we first considered the GMM approach. However, the GMM failed due to non-convergence issues. So, we considered the LCGA/GBTM, a constrained GMM which assumes that all individual growth trajectories within classes are homogeneous. This approach is useful to capture the heterogeneity in individual trajectories and to obtain meaningful latent groups of individuals following similar paths in the outcome of interest, in terms of descriptive analysis [48,49]. Whether the identified trajectories are mainly descriptive, the study of modifiable risk factors associated with those groups is essential to detect groups of individuals to create proper prevention and intervention programs to delay the onset or rate of cognitive decline [50].

The strengths of this work include its being based on a large nationally-representative sample of community-dwelling individuals. In addition, due to the longitudinal nature of the study, we analyzed the same cohort for 7 years, thereby allowing the study of verbal memory trajectories to take into account cohort effects, in contrast to the cross-sectional design, which overestimates the amount of decline [40]. Furthermore, we examined the relationships among sociodemographic data, clinical variables, health-related behaviors, and each verbal memory trajectory, in order to determine which variables might be related to different cognitive profiles in the two age-groups. Moreover, we performed the analyses for both middle-aged and older individuals, to look for differences between those age groups, because most of studies have focused on older individuals [11,40]. In a similar way, we drew a distinction between immediate and delayed verbal memory, since they reflect different

cognitive domains which could decline in different ways [16,36]. To our knowledge, no previous study has differentiated between the two measures to study verbal memory trajectories.

5. Conclusions

This study has several potentially important clinical, research, and policy implications. Overall, our results suggest that decline is not exclusive to older people, although it was more common in that age group since only declining trajectories were identified. In this respect, not great differences have been found in terms of rates of decline. However, we expect to find more pronounced differences as more assessments were included, since a longer follow-up would be the proper way to study changes in these cognition trajectories. Nonetheless, according to the systematic review of Karr et al. (2018), change points for cognitive abilities ranged from 3 to 7 years before mild cognitive impairment diagnosis. Thus the study of preclinical differences could be useful on the early detection of cognitive change [50].

In addition, we studied some associated sociodemographic, clinical, and health-related variables for each cognition trajectory. Education seems to be related to initial performance but its effect on the rate of decline needs to be studied in greater depth. Cardiovascular diseases, a greater number of CCs, and physical inactivity were strongly associated with lowered memory functioning in early ages. So, preventive and intervention programs based on the body of evidence on this topic should be designed to reduce cognitive decline and prevent dementia, as well as to promote healthier lifestyles, especially at earlier ages when health status is more reversible.

Author Contributions: Conceptualization, I.B.-M., B.O., and D.F.; Methodology, I.B.-M., B.O., A.S.-N. and D.F.; Software, D.F.; Validation, D.F. and A.S.-N.; Formal Analysis, D.F.; Investigation, I.B.-M., B.O., A.S.-N., D.F., E.L., N.M.-M., M.M., D.M.-A., J.L.A.-M., J.M.H.; Data Curation, B.O.; Writing—Original Draft Preparation, I.B.-M.; Writing—Review & Editing, B.O., A.S.-N., D.F., E.L., N.M.-M., M.M., D.M.-A.; Funding Acquisition, J.M.H., J.L.A.-M., B.O., D.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the European Community’s Seventh Framework Programme [grant number 223071-COURAGE Study]; the Instituto de Salud Carlos III-FIS [grant numbers PS09/00295, PS09/01845, PI12/01490, and PI13/00059. Projects PI12/01490 and PI13/00059 have been co-funded by the European Union European Regional Development Fund (ERDF) “A Way to Build Europe”]; the European Union’s Horizon 2020 Research and Innovation Programme [grant agreement 635316]; and the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III. NMM is supported by the programme ‘Contratos doctorales para Formación de Personal Investigador, FPI-UAM’, Universidad Autónoma de Madrid, Spain. EL’s work is supported by the Sara Borrell postdoctoral program (CD18/00099) of the Instituto de Salud Carlos III (Spain) and co-funded by the European Union (ERDF/ESF, “Investing in your future”). DM’s work is supported by the Spanish Ministry of Education, Culture, and Sports [grant number FPU15/02634]. DF’s work has been supported by grant RTI2018-100927-J-I00 administrated by Ministerio de Ciencia e Innovación (MCI, Spain), by the Agencia Estatal de Investigación (AEI, Spain), and by the European Regional Development Fund (FEDER, UE), by Marsden grant E2987-3648 administrated by the Royal Society of New Zealand, and by grant 2017 SGR 622 (GRBIO) administrated by the Departament d’Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya (Spain).

Acknowledgments: We would like to thank Tom Yohannan for his in-depth revision of the manuscript.

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

References

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division Population Ageing and Sustainable Development. Available online: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/popfacts/PopFacts_2017-1.pdf (accessed on 15 November 2019).
2. Feigin, V.L.; Nichols, E.; Alam, T.; Bannick, M.S.; Beghi, E.; Blake, N.; Culpepper, W.J.; Dorsey, E.R.; Elbaz, A.; Ellenbogen, R.G.; et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 459–480. [CrossRef]
3. Chodosh, J.; Miller-Martinez, D.; Aneshensel, C.S.; Wight, R.G.; Karlamangla, A.S. Depressive symptoms, chronic diseases, and physical disabilities as predictors of cognitive functioning trajectories in older Americans. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2010**, *58*, 2350–2357. [CrossRef] [PubMed]

4. Salthouse, T.A. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol. Aging* **2009**, *30*, 507–514. [CrossRef] [PubMed]
5. Deary, I.J.; Corley, J.; Gow, A.J.; Harris, S.E.; Houlihan, L.M.; Marioni, R.E.; Penke, L.; Rafnsson, S.B.; Starr, J.M.; Corley, J.; et al. Age-associated cognitive decline. *Br. Med. Bull.* **2009**, *92*, 135–152. [CrossRef] [PubMed]
6. Murman, D.L. The Impact of Age on Cognition. *Semin. Hear.* **2015**, *36*, 111–121. [CrossRef] [PubMed]
7. WHO Ageing and Health. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (accessed on 11 December 2018).
8. Salthouse, T.A. Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **2003**, *17*, 162–167. [CrossRef]
9. Hayden, K.M.; Reed, B.R.; Manly, J.J.; Tommet, D.; Pietrzak, R.H.; Chelune, G.J.; Yang, F.M.; Revell, A.J.; Bennett, D.A.; Jones, R.N. Cognitive decline in the elderly: An analysis of population heterogeneity. *Age Ageing* **2011**, *40*, 684–689. [CrossRef]
10. Terrera, G.M.; Brayne, C.; Matthews, F. One size fits all? Why we need more sophisticated analytical methods in the explanation of trajectories of cognition in older age and their potential risk factors. *Int. Psychogeriatrics* **2010**, *22*, 291–299. [CrossRef]
11. Olaya, B.; Bobak, M.; Haro, J.M.; Demakakos, P. Trajectories of verbal episodic memory in middle-aged and older adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2017**, *65*, 1274–1281. [CrossRef]
12. Zahodne, L.B.; Wall, M.M.; Schupf, N.; Mayeux, R.; Manly, J.J.; Stern, Y.; Brickman, A.M. Late-life memory trajectories in relation to incident dementia and regional brain atrophy. *J. Neurol.* **2015**, *262*, 2484–2490. [CrossRef]
13. Zaninotto, P.; Batty, G.D.; Allerhand, M.; Deary, I.J. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 Years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J. Epidemiol. Community Health* **2018**, *72*, 685–694. [CrossRef] [PubMed]
14. Wilson, R.S.; Beckett, L.A.; Barnes, L.L.; Schneider, J.A.; Bach, J.; Evans, D.A.; Bennett, D.A. Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychol. Aging* **2002**, *17*, 179–193. [CrossRef] [PubMed]
15. Harada, C.N.; Natelson Love, M.C.; Triebel, K.L. Normal cognitive aging. *Clin. Geriatr. Med.* **2013**, *29*, 737–752. [CrossRef] [PubMed]
16. Atkinson, R.C.; Shiffrin, R.M. Human Memory: A proposed system and its control processes. *Psychol. Learn. Motiv. Adv. Res. Theory* **1968**, *2*, 89–195.
17. Haan, M.N.; Weldon, M. The influence of diabetes, hypertension, and stroke on ethnic differences in physical and cognitive functioning in an ethnically diverse older population. *Ann. Epidemiol.* **1996**, *6*, 392–398. [CrossRef]
18. Loprinzi, P.D.; Herod, S.M.; Cardinal, B.J.; Noakes, T.D. Physical activity and the brain: A review of this dynamic, bi-directional relationship. *Brain Res.* **2013**, *1539*, 95–104. [CrossRef]
19. Loprinzi, P.D. Multimorbidity, cognitive function, and physical activity. *Age (Omaha)* **2016**, *38*, 8. [CrossRef]
20. Hötting, K.; Schauenburg, G.; Röder, B. Long-Term Effects of Physical Exercise on Verbal Learning and Memory in Middle-Aged Adults: Results of a One-Year Follow-Up Study. *Brain Sci.* **2012**, *2*, 332–346. [CrossRef]
21. Cullum, S.; Huppert, F.A.; McGee, M.; Dening, T.; Ahmed, A.; Paykel, E.S.; Brayne, C. Decline across different domains of cognitive function in normal ageing: Results of a longitudinal population-based study using CAMCOG. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2000**, *15*, 853–862. [CrossRef]
22. Leonardi, M.; Chatterji, S.; Koskinen, S.; Ayuso-Mateos, J.L.; Haro, J.M.; Frisoni, G.; Frattura, L.; Martinuzzi, A.; Tobiasz-Adamczyk, B.; Gmurek, M.; et al. Determinants of health and disability in ageing population: The COURAGE in Europe Project (Collaborative Research on Ageing in Europe). *Clin. Psychol. Psychother.* **2014**, *21*, 193–198. [CrossRef]
23. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **1975**, *12*, 189–198. [CrossRef]
24. Morris, J.C.; Heyman, A.; Mohs, R.C.; Hughes, J.P.; van Belle, G.; Fillenbaum, G. The consortium to establish a registry for Alzheimer’s disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer’s disease. *Neurology* **1989**, *39*, 1159–1165. [CrossRef] [PubMed]

25. Kowal, P.; Chatterji, S.; Naidoo, N.; Biritwum, R.; Fan, W.; Lopez Ridaura, R.; Maximova, T.; Arokiasamy, P.; Phaswana-Mafuya, N.; Williams, S.; et al. Data resource profile: The World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE). *Int. J. Epidemiol.* **2013**, *41*, 1639–1649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Ronald, C.; Kessler, T.B.Ü. The World Mental Health (WMH) survey initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite Diagnostic Interview (CIDI). *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* **2004**, *13*, 93–121.
27. WHO. *Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide*; WHO: Geneva, Switzerland, 2012.
28. Ustun, T.B.; Kostanjsek, N.; Chatterji, S.; Rehm, J.; WHO. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ* **2010**, *88*, 815–823. [[CrossRef](#)]
29. Caballero, F.; Miret, M.; Power, M.; Chatterji, S.; Tobiasz-Adamczyk, B.; Koskinen, S.; Leonardi, M.; Olaya, B.; Haro, J.; Ayuso-Mateos, J. Validation of an instrument to evaluate quality of life in the aging population: WHOQOL-AGE. *Health Qual. Life Outcomes* **2013**, *11*, 177. [[CrossRef](#)]
30. Berlin, K.S.; Parra, G.R.; Williams, N.A. An Introduction to Latent Variable Mixture Modeling (Part 2): Longitudinal Latent Class Growth Analysis and Growth Mixture Models. *J. Pediatr. Psychol.* **2014**, *39*, 188–203. [[CrossRef](#)]
31. Muthén, L.K.; Muthén, B.O. *Mplus User's Guide*, 7th ed.; Muthén, M.: Los Angeles, CA, USA, 2012.
32. Tein, J.Y.; Coxe, S.; Cham, H. Statistical power to detect the correct number of classes in latent profile analysis. *Struct. Equ. Model.* **2013**, *20*, 640–657. [[CrossRef](#)]
33. Nylund-Gibson, K.; Choi, A.Y. Ten frequently asked questions about latent class analysis. *Transl. Issues Psychol. Sci.* **2018**, *4*, 440–461. [[CrossRef](#)]
34. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2019.
35. Rabbitt, P.; Diggle, P.; Holland, F.; McInnes, L. Practice and drop-out effects during a 17-year longitudinal study of cognitive aging. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* **2004**, *59*, 84–97. [[CrossRef](#)]
36. Wilson, R.S.; Li, Y.; Bienias, J.L.; Bennett, D.A. Cognitive decline in old age: Separating retest effects from the effects of growing older. *Psychol. Aging* **2006**, *21*, 774–789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Stern, Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* **2009**, *47*, 2015–2028. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Lyu, J.; Burr, J.A. Socioeconomic Status across the life course and cognitive function among older adults: An examination of the latency, pathways, and accumulation hypotheses. *J. Aging Health* **2016**, *28*, 40–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Zilliox, L.A.; Chadrasekaran, K.; Kwan, J.Y.; Russell, J.W. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* **2016**, *16*, 87. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Anstey, K.J.; Sargent-Cox, K.; Garde, E.; Cherbuin, N.; Butterworth, P. Cognitive development over 8 years in midlife and its association with cardiovascular risk factors. *Neuropsychology* **2014**, *28*, 653–665. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Caracciolo, B.; Gatz, M.; Xu, W.; Marengoni, A.; Pedersen, N.L.; Fratiglioni, L. Relationship of subjective cognitive impairment and cognitive impairment no dementia to chronic disease and multimorbidity in a nation-wide twin study. *J. Alzheimer's Dis.* **2013**, *36*, 275–284. [[CrossRef](#)]
42. Vassilaki, M.; Aakre, J.A.; Cha, R.H.; Kremers, W.K.; St. Sauver, J.L.; Mielke, M.M.; Geda, Y.E.; Machulda, M.M.; Knopman, D.S.; Petersen, R.C.; et al. Multimorbidity and risk of mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2015**, *63*, 1783–1790. [[CrossRef](#)]
43. Li, C.; Liu, T.; Sun, W.; Wu, L.; Zou, Z.-Y. Prevalence and risk factors of arthritis in a middle-aged and older Chinese population: The China health and retirement longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* **2015**, *54*, 697–706. [[CrossRef](#)]
44. Smith, J.; Nielson, K.; Woodard, J.; Seidenberg, M.; Rao, S. Physical Activity and Brain Function in Older Adults at Increased Risk for Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* **2013**, *3*, 54–83. [[CrossRef](#)]
45. Plassman, B.L.; Williams, J.W.; Burke, J.R.; Holsinger, T.; Benjamin, S. Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann. Intern. Med.* **2010**, *153*, 182–193. [[CrossRef](#)]
46. Huntley, A.L.; Johnson, R.; Purdy, S.; Valderas, J.M.; Salisbury, C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: A systematic review and guide. *Ann. Fam. Med.* **2012**, *10*, 134–141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

47. Van der Elst, W.; Molenberghs, G.; Van Boxtel, M.P.J.; Jolles, J. Establishing normative data for repeated cognitive assessment: A comparison of different statistical methods. *Behav. Res. Methods* **2013**, *45*, 1073–1086. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Nagin, D.S. Group-Based Trajectory Modeling: An Overview. *Ann. Nutr. Metab.* **2014**, *65*, 205–210. [[CrossRef](#)]
49. Nagin, D.S.; Tremblay, R.E.; Sampson, R.J.; Laub, J.H. Developmental trajectory groups: Fact or a useful statistical fiction? *Criminology* **2005**, *43*, 873–904. [[CrossRef](#)]
50. Karr, J.E.; Graham, R.B.; Hofer, S.M.; Muniz-Terrera, G. When does cognitive decline begin? A systematic review of change point studies on accelerated decline in cognitive and neurological outcomes preceding mild cognitive impairment, dementia, and death. *Psychol. Aging* **2018**, *33*, 95–218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CAPÍTULO 3. Artículo 3

Risk of all-cause mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease and the role of healthy ageing trajectories: A population-based study of middle-aged and older adults

Ivet Bayes-Marin
Albert Sanchez-Niubo
Daniel Fernández
Josep Maria Haro
Beatriz Olaya

Enviado para su publicación

Risk of all-cause mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease and the role of healthy ageing trajectories: A population-based study of middle-aged and older adults.

Ivet Bayes-Marin ^{a,b,c}, Albert Sanchez-Niubo ^{a,b}, Daniel Fernández^d, Josep Maria Haro ^{a,b,c}, and Beatriz Olaya ^{a,b}

^aResearch, Innovation and Teaching Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Spain.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid 28029, Spain.

^cDepartment of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona 08036, Spain.

^dSerra Hünter fellow, Department of Statistics and Operations Research, Polytechnic University of Catalonia-BarcelonaTech, 08028 Barcelona, Spain.

***Corresponding author:**

Albert Sanchez- Niubo. Research, Innovation and Teaching Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Dr Antoni Pujadas 42, Sant Boi de Llobregat, Barcelona 08830, Spain. E-mail: albert.sanchez@pssjd.org

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. With a worsening of the disease, there can be an increase of functional ability limitations, limiting exercise performance and self-care. The study of the mortality risk in COPD and its association with health and functioning would allow identifying those vulnerable sectors of the population and the creation of preventive measures and interventions. The aims were to study the risk of all-cause mortality associated with COPD and healthy ageing trajectories (HAT) in three birth cohorts and to determine the moderating role of HAT in the association between COPD and all-cause mortality. **Methods:** The total sample was 28,857 people aged 50+ years from waves 1 to 5 of The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Analyses were conducted separately in three birth cohorts (>1945, 1936-1945, and ≤1935). Latent class growth analysis was used to classify participants into HAT based on their score on the healthy ageing scale. We performed Aalen additive hazards models to explore the associations between COPD, HAT, and mortality. Interactions between COPD and HAT were also explored. **Results:** Three parallel HAT were found in the three birth cohorts (“low”, “medium”, and “high” healthy ageing). Participants with COPD had an increased mortality risk, but this effect was no longer significant after adjusting for covariates. The “low” HAT was associated with increased mortality risk in the three sub-samples, although this effect was lower after adjustment. The interaction between COPD and HAT was significant only in the ≤1935 birth cohort, indicating that those with COPD and a “low” trajectory had a greater risk of mortality. **Conclusion:** The healthy ageing scale may be a suitable tool to identify patients at higher risk in order to mitigate disease burden and improve patient’s quality of life.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mortality, healthy ageing, Europe, population-based study

SUMMARY BOX

What is already known?

- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a costly and preventable disease that has large-scale implications for patients' quality of life and society in general.
- By the course of the disease, there can be an increase in functional ability limitations, limiting exercise performance and self-care.

What are the new findings?

- Individuals with COPD do not have an increased mortality risk compared with those without COPD. Thus, this association might be explained by the presence of other risk factors.
- Older participants (those born after or in 1935) with COPD and a poor healthy ageing trajectory had an increased mortality risk.

What do the new findings imply?

- The effect of other risk factors should be taken into account when analysing mortality risk in COPD patients since multiple factors play a role in its association.
- The ATHLOS healthy ageing scale is a comprehensive tool that could be applied to predict mortality risk.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality worldwide[1,2]. COPD is expected to become the third leading cause of death by 2030[3]. The growing burden of COPD is a consequence of the population ageing and the continued use of tobacco, which is considered its main risk factor[4]. Moreover, air pollution has been associated with acute exacerbations of COPD, increased respiratory morbidity and mortality[5].

COPD is characterized by a progressive airflow limitation associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases[6]. With a worsening of the disease, there can be an increase of functional ability limitations in the activities of daily living (ADL), and in the instrumental activities of daily living (IADL), limiting exercise performance and self-care[7–9]. COPD has increasingly been recognized as a multi-component disease, associated with a wide range of physical diseases and psychological disorders[10]. Non-communicable diseases (NCDs) such as hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, cancer, and depression commonly co-exist in COPD patients, worsening its progression[1,2,11]. Furthermore, cognitive impairment is common among COPD patients, suggesting that impaired performance in neuropsychological tests might be a predictor of early mortality for people diagnosed with COPD[10].

Despite being a growing public health concern, there is a lack of epidemiological data about the prevalence and distribution of COPD[6,12]. The paucity of information on COPD prevalence and incidence is partly due to differences in the methods used for its diagnosis and classification, often being underestimated[6]. These differences in the assessment methods and definitions

have also hampered the comparison of COPD prevalence and impact across countries. Both The Burden of Lung Disease (BOLD) project[4] and the Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO)[13] were developed to map the COPD prevalence using the same methodology in different countries. Those studies were performed in China and Turkey, and five Latin American countries, respectively. Nevertheless, there is a lack of data on the prevalence and distribution of COPD in Europe[2,14]. Additionally, available studies suggest large differences across European countries in terms of prevalence rates of COPD and the associated death rates. In a systematic review, COPD prevalence ranged from 3% in Finnish women to 57% in Italian men and women[15]. Some differences have also been found in COPD-related mortality across European countries and between men and women. Overall, regarding European countries, COPD-related mortality rates appeared to decline in men in most countries from 1995 to 2017, whereas mortality rates due to COPD increased in women from +2% per year in Austria to +4.2% or +4.8% per year in the Czech Republic and Hungary, respectively[16].

In that sense, a longitudinal integrated dataset that considers different European countries could be particularly useful in the study of the risk of mortality associated with COPD in different European countries. The study of the mortality risk in COPD patients, as well as its association with several variables related to health and functioning, would allow identifying those vulnerable sectors of the population and the creation of preventive measures and interventions in diverse healthcare systems.

Previous studies focused on the association between exercise capacity and mortality among COPD patients, which has been considered one of the best predictors of mortality[17–19]. Measures of exercise capacity include indicators such as body mass index, airflow obstruction, dyspnea, handgrip strength, and the sit-to-stand test[20]. Nevertheless, these indicators of exercise capacity are just measures of intrinsic capacity that do not capture the individual's functional ability over the life-course. In that sense, the functional ability is the result of the interaction of the individuals' intrinsic capacity, including physical and mental capacities; and their environment, as access to medications, personal and assistive support, or physical barriers[21]. Therefore, a measure assessing both intrinsic capacity and functional ability may be a better way to capture a person's healthy aging.

Several authors advocate for using composite measures as the International Classification of Functioning, Disability, and Health to assess COPD patients' complexity, including also functional capacity and functional performance[22]. Related to this, the Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies (ATHLOS) project[23] developed a healthy ageing scale[21] using 16 international cohort studies to determine the intrinsic capacity and functional ability of the participants allowing comparisons across countries. The healthy ageing scale is composed of several domains such as vitality, sensory skills, locomotion/mobility, cognition, ADL, and IADL. Thus, this measure includes not only measures of exercise capacity, but also functionality that could be affected by the course of COPD disease and impact on the patients' quality of life.

The aims of the present paper are: 1) to study the risk of all-cause mortality associated with COPD and healthy ageing trajectories (HAT) in three population-based cohorts of middle-aged and older adults; 2) to determine the moderating role of HAT in the association between COPD and all-cause mortality. We speculated that a HAT characterized by low levels of healthy ageing

would be significantly associated with an increased risk of mortality in people with COPD, whereas individuals with higher levels of healthy ageing and COPD would have a lower risk of mortality.

Methods

Study design and Data Collection

The present study used data from five waves of The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE)[24]. SHARE is a multidisciplinary, cross-national panel database that contains a broad range of information on health, socioeconomic status, and social networks of European citizens aged 50 and older. The first wave took place in 2004-2005, constituted by more than 22,000 persons born in 1954 and earlier, and the following waves were conducted approximately every two years. The interviewers used computer-assisted personal interviewing (CAPI) to collect most of the data in all waves. Additionally, in waves 1, 2, and 4, self-administered questionnaires were handed out after the CAPI completion. If a respondent passed away during the study, then an end-of-life interview was conducted with a proxy.

The overall individual response rate at baseline was 60.1% and the wave-to-wave retention rate of participants from wave 1 was higher than 55% in all the countries[25]. All participants gave written consent. Ethical approvals for waves from 1 to 3 were granted by the Ethics Committee of the University of Mannheim[24]. For waves 4 and 5, the SHARE projects were reviewed and approved by the Ethics Council of the Max-Planck Society[26]. Further details concerning the study design of SHARE can be found elsewhere[24].

The following countries were included in the present analysis: Denmark, Sweden, Greece, Italy, Spain, Israel, Austria, Belgium, France, Germany, Netherlands, and Switzerland. We excluded those participants who were incorporated in the subsequent waves due to the sample's refreshments ($n=30,816$). The analyses focused on people aged 50 years and older who completed a non-proxy interview at baseline, resulting in an analytical sample of 28,857 respondents.

Patient and public involvement

No patient involved.

Measurements

- *All-cause mortality*

The death of a participant was confirmed by interviewing a proxy-respondent since information on the deceased was not linked to national death registries[25,27]. If confirmed, the date of death was obtained from end-of-life interviews with a proxy respondent[25,27]. Participants were characterized as survivors or censored if they were alive at the end of the study period, and dead if they died during the study period.

Survival time was calculated in years and as follows: 1) from baseline to the reported date of death or the final assessment date for those participants who were alive at the end of 2013; or 2) in the case that a participant reported being diagnosed with COPD at baseline, survival time was calculated from baseline. Besides, for the set of patients who reported a new diagnosis of COPD during the follow-up period, we considered the first time of the observation as the age at which they were newly diagnosed.

- *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*

Participants reported whether a doctor ever informed them that they had “COPD such as chronic bronchitis or emphysema”. In the present study, we considered the first age in which a participant reported having been diagnosed with COPD instead of considering the presence/absence of COPD at baseline because the participant might be diagnosed in the subsequent waves. Therefore, COPD diagnosis was treated as a time-variant variable.

- *Healthy ageing scale*

We used an international scale of healthy ageing measurement developed by the ATHLOS consortium[21,28]. This scale used items about intrinsic capacity and functional ability based on the World Mental Health’s (WHO) concept of healthy ageing[29]. The healthy ageing scale covers different domains, such as vitality, sensory skills, locomotion/mobility, cognition, ADL, and IADL. Thirty-nine study-specific variables were harmonised into dichotomous items indicating the presence or absence of difficulties (see Supplementary Table 1). Final scores were estimated for all individuals and converted to *T*-scores with a mean of 50 and a standard deviation of 10. In our study, we applied latent class growth analysis (LCGA)[30] to identify longitudinal trajectories according to the healthy ageing scale score across the waves and classify the participants into those trajectories.

- *Covariates*

Demographic variables included sex (male/female), age (in years), level of education (less than primary, primary, secondary, and tertiary), marital status (single, married or currently cohabiting, separated or divorced, and widowed), and quintiles of household wealth (first quintile indicating lowest level).

Lifestyles and health behaviors included ever smoked and practice of vigorous physical activity during the last two weeks and were coded as *yes* or *no*. The following self-reported diagnoses of NCDs different from COPD were included: diabetes, hypertension, joint disorders (arthritis, rheumatism, or osteoarthritis), asthma, myocardial infarction, and stroke. Similar to COPD, we selected the age of the earliest diagnosis of each NCD across the five waves, considering them as time-variant variables.

Depression was assessed with the EURO-D 12-item scale, which was developed and validated for the EURODEP studies to measure depressive symptoms across European countries accounting for regional differences[31,32]. The EURO-D score ranges from 0 to 12, with higher scores meaning higher levels of depression, being 4 or greater than the proposed cut-off score that has been selected to create a dichotomous depression variable (yes/no)[31].

Finally, we grouped the countries into 3 European regions according to the World Health Organization (WHO) and the United Nations Statistical Division (UNSD) regional classification[33,34]. Thus, Northern Europe was constituted by Denmark and Sweden, Western Europe included Austria, Belgium, France, Germany, Israel, the Netherlands, and Switzerland, and Southern Europe included Spain, Italy, and Greece.

Statistical Analyses

We divided the sample into three groups according to the year of birth of the participants and keeping proportional sample sizes. The first group ($n=9,866$) was composed of those participants who were born after 1945 (the youngest participants: aged 50+), the second group ($n=9,254$) comprised participants born between 1936 and 1945 (ages from 58 to 70 years old), and the third one ($n=9,739$) encompassed individuals who were born in 1935 or earlier (the oldest participants: from 69 to 104 years old). Analyses were independently conducted in these three birth cohorts.

Latent class growth analysis (LCGA) was used to classify individuals into trajectories based on their score on the healthy ageing scale[30]. The number of trajectories was determined by analyzing group models from 1 to 5 trajectories. The optimal model was selected according to the Bayesian information criterion, where the lowest value indicates the better fit[35,36], and the sample size of the trajectory group; a sample size lower than 5% was considered insufficient to identify classes[36].

To avoid the assumption of proportionality of the Cox regression hazards, we conducted an Aalen additive hazards modeling approach, which explores the associations between COPD and time to death[37,38]. These models can provide a better picture of how the effects of covariates develop over time without assuming the proportional risk hypothesis as in the Cox regression models[39]. Parameters of these models are arbitrary cumulative regression functions that represent the cumulative excess risk at each unit of time and are useful to assess changes over time graphically[40]. Confidence intervals above zero for a concrete age indicate a significant risk, below zero indicate a protective effect, and confidence intervals including zero show a non-significant risk[41]. Models were adjusted for sex, age, marital status, level of education, household wealth, region, vigorous physical activity, tobacco consumption, HAT, depression, and presence of NCDs, all as time-varying covariates. The interaction between COPD and HAT was also assessed. Age was used as the time measure. Participants who were alive at the end of the study period or in their final assessment were censored. In the modeling process, we also took into account that the data were left-truncated because we considered the first interview as the time of diagnosis in the case of the participants who had been diagnosed by an NCD before baseline. All analyses were performed using R Version 4.0.3.[42]. Statistical significance was set at $p<0.05$.

Results

We identified three HAT in each of the three birth cohorts according to lower BIC and the sample sizes not lower than 5% (Supplementary Table 2 and Supplementary Figure 1). Although in the oldest birth cohort 4 trajectories met the selection criteria, we decided to select a three-

trajectory model to facilitate comparison between the three cohorts. In all birth cohorts, the trajectories were parallel. The first trajectory group included individuals with the highest scores on the healthy ageing scale and the third those with the worse scores. We named each trajectory group as “high”, “medium”, and “low”, respectively.

Table 1 shows the characteristics of participants. Those participants of the oldest group (born ≤ 1935) showed a higher prevalence of COPD (12.50%), followed by those born between 1935 and 1945 (9.57%), ($p < 0.001$). The oldest group presented lower proportions of the “high” HAT (31.60%), compared with the other two birth cohorts ($p < 0.001$). Finally, the proportion of deaths increased with age, being lower in the > 1945 (2.07%) and higher in the ≤ 1935 sub-sample (16.90%) ($p < 0.001$).

Table 1. Main characteristics of the sample broken down by year of birth

Characteristics	Years of birth cohort			p value ¹
	≤ 1935 (N=9738)	1936-1945 (N=9254)	> 1945 (N=9865)	
Female, n (%)	5407 (55.50)	4879 (52.70)	5382 (54.60)	<0.001
Age, mean (SD)	74.40 (5.94)	61.30 (2.95)	52.10 (2.58)	<0.001
Marital status, n (%)				<0.001
Single	452 (4.64)	468 (5.06)	638 (6.47)	
Married	5832 (59.90)	7343 (79.30)	8051 (81.60)	
Divorced	338 (3.47)	603 (6.52)	950 (9.63)	
Widowed	3646 (37.40)	1203 (13.00)	531 (5.38)	
Education level, n (%)				<0.001
Less than primary	994 (10.20)	417 (4.51)	246 (2.49)	
Primary	3895 (40.00)	2513 (27.20)	1604 (16.30)	
Secondary	3734 (38.30)	4570 (49.40)	5520 (56.00)	
Tertiary	1115 (11.40)	1754 (19.00)	2495 (25.30)	
Wealth quintiles, n (%)				<0.001
1 st (worst)	1798 (18.50)	801 (8.66)	687 (6.96)	
2 nd	2479 (25.50)	1380 (14.90)	960 (9.73)	
3 rd	2185 (22.40)	1895 (20.50)	1481 (15.00)	
4 th	1721 (17.70)	2247 (24.30)	2494 (25.30)	
5 th (best)	1555 (16.00)	2931 (31.70)	4243 (43.00)	
Region, n (%)				0.049
Northern Europe	1557 (16.00)	1483 (16.00)	1473 (14.90)	
Western Europe	4842 (49.70)	4676 (50.50)	5090 (51.60)	
Southern Europe	3339 (34.30)	3095 (33.40)	3302 (33.50)	
Healthy ageing trajectories, n (%)				<0.001
High	3073 (31.60)	4620 (49.90)	5962 (60.40)	
Medium	4713 (48.40)	3491 (37.70)	3050 (30.90)	
Low	1952 (20.00)	1143 (12.40)	853 (8.65)	
Physical activity, n (%)	4934 (50.70)	7107 (76.80)	8283 (84.00)	<0.001
Ever smoked, n (%)	3910 (40.20)	4572 (49.40)	5543 (56.20)	<0.001
Diseases, n (%)				
Diabetes	1821 (18.70)	1628 (17.60)	1132 (11.50)	<0.001
Hypertension	5334 (54.80)	4647 (50.20)	3500 (35.50)	<0.001

Joint disorders	3914 (40.20)	3018 (32.60)	2407 (24.40)	<0.001
Asthma	703 (7.22)	550 (5.94)	497 (5.04)	<0.001
COPD	1214 (12.50)	886 (9.57)	622 (6.31)	<0.001
Myocardial infarction	3022 (31.00)	1751 (18.90)	957 (9.70)	<0.001
Stroke	1119 (11.50)	565 (6.11)	332 (3.37)	<0.001
Depression	4340 (44.60)	3387 (36.60)	3444 (34.90)	<0.001
Death, n (%)	1642 (16.90)	451 (4.87)	204 (2.07)	<0.001

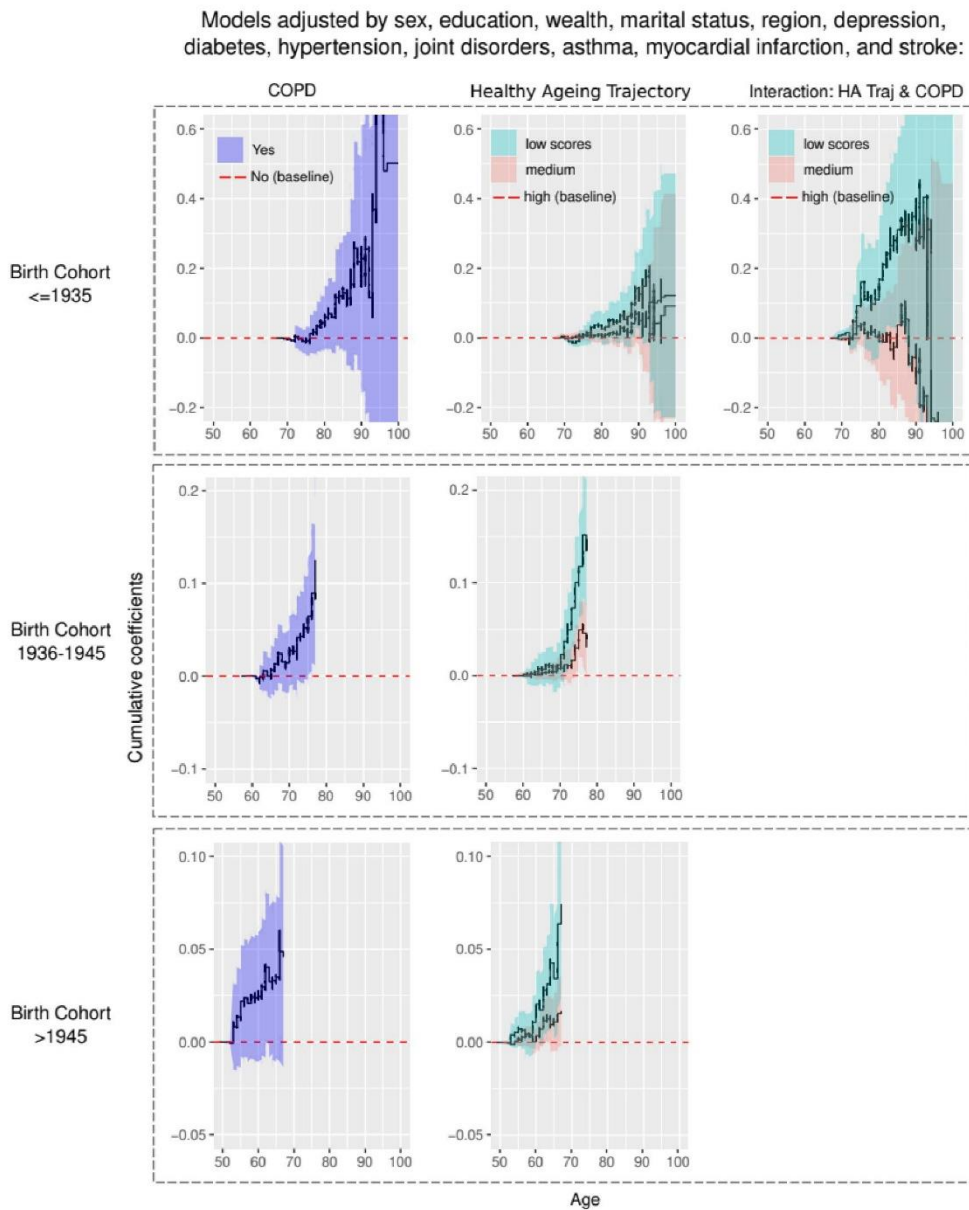
Note. Household income was divided into 5 quintiles (the first indicating the lowest income). Marital status “married” category included “currently married or cohabiting”, and “divorced” included “divorced or separated”. Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease. ¹Based on T-tests for numerical variables and Chi-square tests for categorical variables.

Three Aalen regression models were conducted: one with only the variable COPD, the second with only the variable of HAT, and the third with COPD and the HAT adjusted for covariates. The estimated cumulative coefficients of the first and second model are presented in Supplementary Figure 2, and those from the third model are presented in Figure 1, according to the >1945, 1936-1945, and ≤1935 sub-samples, respectively. In the first model, COPD diagnosis had a significant risk on mortality in the three birth cohort groups: from 74 years old onwards in the ≤1935 sub-sample, from 65 years old onwards in the other two sub-samples (see Supplementary Figure 2). In the second model, regarding the HAT, those individuals classified in “low” trajectories had a significant risk of mortality: in the ≤1935 sub-sample there was a significant risk of death from 76 to 94 years, and from 97 to 98; in the 1936-1945 sub-sample from 63 onwards; and in the >1945 sub-sample from 60 onwards. Those following a “medium” HAT had a significant risk of death in the ≤1935 sub-sample intermittently from 76 to 86 years and at 98 years; in the 1936-1945 sub-sample from 65 onwards; and in the >1945 sub-sample from 62 onwards (see Supplementary Figure 2).

Figure 1 shows the estimated cumulative coefficients calculated from the third model (including all variables) for each birth cohort. In this model, although the risk effect of COPD increases across age, it was rather non-significant (only a small effect in the ≤1935 sub-sample around 76 and 77 years old). In the case of the HAT, “low” trajectories were associated with a higher risk of mortality in the case of the ≤1935 sub-sample (from 88 to 90). There was a significant mortality risk in the 1936-1945 and the >1945 birth cohorts (from 71 onwards and 60 onwards, respectively). “Medium” HAT had only a significant effect in the 1936-1945 sub-sample, from 74 onwards. The interaction between COPD and HAT was assessed in the third model. A significant effect was only found in the model with the ≤1935 sub-sample. The interaction showed that there was a significant effect (higher risk of death) for participants with COPD and a “low” HAT, with the highest risk of death at the age of 75 and from 81 to 87.

Completed and detailed results of the fitting of Aalen’s additive regression models are presented in Supplementary Figure 3.

Figure 1. Cumulative excess risk of mortality associated with COPD, HAT by birth cohort and their interaction in the oldest birth cohort.



Note: All models were adjusted by sex, education, wealth, marital status, region, depression, diabetes, hypertension, joint disorders, asthma, myocardial infarction, and stroke.

Discussion

We analysed the association of COPD with the risk of mortality and the moderating role of HAT in the SHARE study, a population-based cohort of middle-aged and older adults from 12

European countries who were followed up for 9 years. With the aim of accounting for potential cohort effects, we analysed the results separately in three groups: those born after 1945 (aged 50+), born between 1936 and 1945 (ages from 58 to 70 years old), and born in 1935 or earlier (ages from 69 to 104 years old).

Our findings show that COPD increased the risk of mortality in the three birth cohorts. However, this association was no longer significant after adjusting for demographic and economic variables, presence of other NCDs and depression, and HAT. In line with previous research, the study of mortality in COPD patients is quite cumbersome, and multiple variables may play a role in this association. For example, lung cancer and COPD mortality were assessed including several variables (residential characteristics, marital status, education, health insurance, and family income) in a research study based on The National Longitudinal Mortality Study in the United States[43]. They found that COPD mortality rates were highest among 65 to 74 years old, in males and non-Hispanic whites[43]. The results concerning the periods are consistent with those we found before adjustment, suggesting the existence of a period of increased risk of mortality in COPD patients. In another study based on The National Mortality Database of Statistics Canada, the mortality related to COPD varied by age, sex, birth cohort, and the province[44]. In that study, the mortality risk attributed to COPD decreased in male and female cohorts born after 1920 to 1924, whereas between 1971 and 1983 the mortality ratios were stable[44]. Thus, performing the analyses considering different birth cohorts seems to be appropriate, since exposure to risk factors for COPD such as tobacco consumption or occupational pollution might greatly vary across birth cohorts. Moreover, previous studies on the risk of COPD mortality have reported differences in terms of age, sex, birth cohort, location, household income, education, and marital status[43–46]. Thus, the study of mortality associated with COPD needs to account for the potential confounding effects of these risk factors.

One potential confounder is the region of residence, as indicated in previous studies[47]. Despite not being the focus of our study, we identify that living in Western or Southern Europe had a protective effect on the risk of all-cause mortality, compared to Northern Europe (Denmark and Sweden). Similarly, Blanco et al (2017), found a lower mean COPD prevalence in Southern Europe (10.8%) compared to Northern Europe (11.5%), although variations in terms of COPD prevalence were also found among countries of the same European region[12]. In Northern Europe, it was higher in Denmark (ranging from 12% to 25%) than in Sweden (ranging from 2% to 20%); whereas in Southern Europe, Italy showed higher prevalence (ranging from 12% to 23%), than in Spain (from 7 to 10%)[12]. The greater COPD prevalence and its associated mortality risk in Denmark could be a consequence of a very high smoking prevalence in the past 5 decades, resulting in the highest COPD prevalence in the western world[48]. This heterogeneity among countries and regions might suggest the need for a better understanding of the underlying mechanisms.

Regarding the HAT, our results seem to confirm that participants (from different birth cohorts) with “low” and “medium” HAT (i.e, worse health status) have a higher risk of mortality, compared to those classified into “high” HAT. This effect remains after adjusting for covariates although in the case of the “medium” trajectories only a significant effect was found in the 1936–1945 birth cohort (constituted by people aged 58 to 70 years old). According to our results, “low” trajectories seem to discriminate in a better way a poorer health status and to predict mortality,

even after adjusting for confounders. Previous studies examined the connection between healthy ageing and mortality, albeit using different indicators[49,50]. In a South Brazilian population-based cohort, researchers differentiated between normal ageing and successful ageing (defined as a very good state of health, a complete absence of functional disability and mood changes, and no cognitive impairment)[49]. They detected that successful agers had lower mortality rates, and the normal agers had a higher risk for mortality[49]. These results may be extrapolated to our “low” and “high” HAT, being the last the equivalent to “successful ageing”. Another study used The Healthy Ageing Index (HAI) as a summary measure of physiologic aging[50], composed of markers of cardiovascular, lung, cognitive, metabolic, and kidney function. In that study, HAI scores tended to increase with age (meaning worse healthy ageing) and predicted mortality from a given time-point[50]. Hence, composite measures of ageing seem to be powerful tools to predict mortality and to identify individuals at a higher risk.

One of the main results from our study is that the association between COPD and risk of mortality depended upon the HAT of the oldest participants (i.e., born ≤ 1935). Individuals with COPD and a “low” trajectory of healthy ageing were more likely to die at the age of 75 years old and from 81 to 87, compared with people with COPD and a “medium” or “high” HAT. The healthy ageing scale covers several domains (vitality, sensory skills, mobility, cognition, and ADL/IADL) and could be negatively affected in those patients with worse COPD symptoms[7–10]. The fact that these results were found only in the oldest sub-sample may be related to the course of the disease since COPD is a progressive disease and exacerbations and hospitalizations are particularly common among older individuals[51]. Our results point out temporary spaces where older COPD patients with a “low” HAT are at higher risk of mortality. Thus, future efforts should be concentrated on those aged 75 years old and from 81 to 87.

To the best of our knowledge, few studies have analysed the relationship between health status in COPD patients. These studies were based on self-reported perceived health status assessed through the SF-12 questionnaire, which is a generic instrument to evaluate physical and mental health[52,53]. The main finding in one of these studies, that used data from the BOLD project, was that COPD severity was an important determinant of health status (more severity linked to poorer health status)[52]. Although these studies considered the health status of people with COPD, we have not found any study that used a composite measure of healthy ageing as we have done. An integrated measure assessing intrinsic capacity and functional ability could be a useful tool in daily clinical practice for patient prognosis, as well as a mortality predictor, and for the creation of future public health strategies addressing COPD patients’ needs[21]. While it is true that other composite tools to predict COPD mortality are available (such as St George’s Respiratory Questionnaire[54], or the BODE index[55]), the healthy ageing scale is a comprehensive tool that could be applied not only to COPD patients but also to patients with multimorbidity.

Strengths and limitations

These findings should be interpreted in light of the following limitations. Firstly, the presence or absence of COPD and NCDs was based on self-reported diagnostics, thus they might be affected by measurement errors. Nevertheless, some authors sustain self-reported diagnostics as a well-established method for the measurement of NCDs in population-based studies[56]. Secondly, we did some assumptions in terms of age of diagnosis. Due to the high percentage of

missingness (48%) in the age of the NCD diagnosis, we selected the age of the earliest diagnosis of each NCD within the five waves. That is, we coded the age of the participant in the wave he/she reported the first time having some of the included diseases. Despite being an assumption, there are only two years between each wave in the SHARE study. Thus, we believe that there is not a huge impact on our conclusions. Thirdly, we split the sample into three birth cohorts when performing the analyses, and we reported the mortality risk in each group. By doing so, we captured potential cohort effects which people from different birth cohorts can be influenced by different exposure to COPD-related risk factors that contribute differently to mortality, as the different trends in smoking prevalence. For each birth cohort, the survival analysis can be focused according to the years of the interview or according to the age of the participants. We finally decided to do it according to the age of the participants because working with time-varying variables and without the assumption of proportional risks, the fluctuations in mortality risk according to age could be better interpreted. However, this introduces a problem of left truncation since the age range observed for each participant is different, although we took this into account in the additive regression model. Fourthly, another issue is that the age range observed for each birth cohort is also different so that the excess cumulative risk curve starts at the first observed age. Therefore, the bias of the healthy participant in the first wave of the study means that in the first ages of observation there is no significant excess risk.

Alongside these limitations, this study had a number of strengths. Firstly, the analyses were performed in different birth cohorts (>1945, 1936-1945, and ≤1935) to assess if there were differences in mortality risks that could be related to societal changes, such as trends in lifestyle behaviours and occupation. Secondly, we used a novel measurement scale of healthy ageing including several variables related to intrinsic capacity and functional ability. Compared with the use of different indicators of health separately, we believe that using an integrated and reliable measure of health status is a powerful tool to predict the mortality risk of the participants. Thirdly, the calculation of Aalen additive hazards models rather than Cox models allowed the inclusion of time-variant variables in the analyses.

Conclusion

COPD is a costly and preventable disease that has large-scale implications for patients' quality of life and society in general[57,58]. Our findings suggest that the association between COPD and risk of mortality in the general population of middle-aged and older adults might be explained by the presence of other risk factors. However, for older people with COPD (i.e., aged 69 or older), having a poor trajectory of healthy ageing might compromise their survival. Especial attention should be paid to these patients, with the healthy ageing scale as a potential suitable tool to do identify older patients with COPD at high risk of mortality[20].

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by the five-year Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies (ATHLOS) project. The ATHLOS project has received funding from

the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement No 635316. BO's work is supported by the Miguel Servet program (CP20/00040), funded by Instituto de Salud Carlos III and co-funded by European Union (ERDF/ESF, "Investing in your future"). DF's work has been supported by Marsden grant E2987-3648 administrated by the Royal Society of New Zealand) and by grant 2017 SGR 622 (GRBIO) administrated by the Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya (Spain).

Acknowledgments

The SHARE study is funded by the European Commission through FP5 (QLK6-CT-2001-00360), FP6 (SHARE-I3: RII-CT-2006-062193, COMPARE: CIT5-CT-2005-028857, SHARELIFE: CIT4-CT-2006-028812) and FP7 (SHARE-PREP: N°211909, SHARE-LEAP: N°227822, SHARE M4: N°261982). Additional funding from the German Ministry of Education and Research, the Max Planck Society for the Advancement of Science, the U.S. National Institute on Aging (U01_AG09740-13S2, P01_AG005842, P01_AG08291, P30_AG12815, R21_AG025169, Y1-AG-4553-01, IAG_BSR06-11, OGHA_04-064, HHSN271201300071C) and from various national funding sources is gratefully acknowledged (see www.share-project.org).

References

- 1 Miniati M, Monti S, Pavlickova I, *et al.* Survival in COPD: impact of lung dysfunction and comorbidities. *Med* 2014;**93**:e76. doi:10.1097/MD.0000000000000076
- 2 Okely JA, Shaheen SO, Weiss A, *et al.* Wellbeing and chronic lung disease incidence: the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *PLoS One* 2017;**12**:e0181320. doi:10.1371/journal.pone.0181320
- 3 World Health Organization. World Health Statistics 2008. 2008. https://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf?ua=1 (accessed 20 May 2020).
- 4 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, *et al.* International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;**370**:741–50. doi:10.1016/S0140-6736(07)61377-4
- 5 Duan R-R, Hao K, Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med* 2020;**6**:260–9. doi:10.1016/j.cdtm.2020.05.004
- 6 Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino DM. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;**36**:457–69. doi:10.1055/s-0035-1555607
- 7 Bourbeau J. Activities of Life: the COPD patient. *COPD* 2009;**6**:192–200. doi:10.1080/15412550902902638
- 8 Barusso MS, Gianjeppe-Santos J, Basso-Vanelli RP, *et al.* Limitation of activities of daily living and quality of life based on COPD combined classification. *Respir Care* 2015;**60**:388–98. doi:10.4187/RESPCARE.03202
- 9 Medina-Mirapeix F, Bernabeu-Mora R, Piedad Sánchez-Martínez M, *et al.* Mobility limitations related to reduced pulmonary function among aging people with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2018;**13**:e0196152. doi:10.1371/journal.pone.0196152

- 10 Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimer's Res Ther* 2015;**7**:1–8. doi:10.1186/s13195-015-0116-3
- 11 Eroglu SA, Gunen H, Yakar HI, *et al.* Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis* 2019;**11**:1379–86. doi:10.21037/jtd.2019.03.78
- 12 Blanco I, Diego I, Bueno P, *et al.* Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obs Pulmon Dis* 2017;**13**:57–67. doi:10.2147/COPD.S150853
- 13 Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet* 2005;**366**:1875–81. doi:10.1016/S0140-6736(05)67632-5
- 14 Blanco I, Diego I, Bueno P, *et al.* Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obs Pulmon Dis* 2017;**13**:57–67. doi:10.2147/COPD.S150853
- 15 Nowak D, Berger K, Lippert B, *et al.* Epidemiology and health economics of COPD across Europe: A critical analysis. *Treat. Respir. Med.* 2005;**4**:381–95. doi:10.2165/00151829-200504060-00003
- 16 Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL, *et al.* International trends in COPD mortality, 1995-2017. *Eur Respir J* 2019;**54**:1901791. doi:10.1183/13993003.01791-2019
- 17 Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, *et al.* The 6-min walk distance: Change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;**23**:28–33. doi:10.1183/09031936.03.00034603
- 18 Spruit MA, Polkey MI, Celli B, *et al.* Predicting Outcomes from 6-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2012;**13**:291–7. doi:10.1016/j.jamda.2011.06.009
- 19 Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, *et al.* Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;**374**:704–11. doi:10.1016/S0140-6736(09)61301-5
- 20 Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, *et al.* Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013;**42**:956–63. doi:10.1183/09031936.00131612
- 21 Sanchez-Niubo A, Forero CG, Wu Y-T, *et al.* Development of a common scale for measuring healthy ageing across the world: results from the ATHLOS consortium. *Int J Epidemiol* 2020;**dyaa236**:1–13. doi:10.1093/ije/dyaa236
- 22 Bui KL, Nyberg A, Maltais F, *et al.* Functional tests in chronic obstructive pulmonary disease, Part 1: Clinical relevance and links to the international classification of functioning, disability, and health. In: *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society 2017. 778–84. doi:10.1513/AnnalsATS.201609-733AS
- 23 Sanchez-Niubo A, Egea-Cortés L, Olaya B, *et al.* Cohort profile: the ageing trajectories of health - longitudinal opportunities and synergies (ATHLOS) project. *Int J Epidemiol* 2019;**48**:1052-1053i. doi:org/10.1093/ije/dyz077
- 24 Börsch-Supan A, Brandt M, Hunkler C, *et al.* Data resource profile: The survey of health, ageing and retirement in europe (SHARE). *Int J Epidemiol* 2013;**42**:992–1001.

- doi:10.1093/ije/dyt088
- 25 Bergmann, Michael; Kneip, Thorsten; De Luca, Giuseppe; Scherpenzeel A. Survey Participation in the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE), Wave 1-6. Based on Release 6.0.0 (March 2017). Munich: Munich Center for the Economics of Aging (MEA): 2017.
 - 26 Wolfrum R. Opinion of the ethics council of the Max Planck society on the “SHARE” project. 2016.http://www.share-project.org/fileadmin/pdf_documentation/SHARE_ethics_approvals.pdf
 - 27 Bergmann, M. Kneip, T., De Luca, G., & Scherpenzeel A. Survey participation in the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE), Wave 1-7. Based on Release 7.0.0. Munich: SHARE-ERIC: 2019.
 - 28 Sanchez-Niubo A, Egea-Cortés L, Olaya B, *et al.* Cohort Profile: The Ageing Trajectories of Health - Longitudinal Opportunities and Synergies (ATHLOS) project. *Int J Epidemiol* 2019;**48**:1052-1053I. doi:10.1093/ije/dyz077
 - 29 World Health Organization. World report on ageing and health 2015. 2015.<https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/> (accessed 27 Jul 2020).
 - 30 Berlin KS, Parra GR, Williams NA. An Introduction to Latent Variable Mixture Modeling (Part 2): Longitudinal Latent Class Growth Analysis and Growth Mixture Models. *J Pediatr Psychol* 2014;**39**:188–203. doi:10.1093/jpepsy/jst085
 - 31 Reischies F, Lobo A, Turrina C, *et al.* Development of the EURO–D scale – a European Union initiative to compare symptoms of depression in 14 European centres. *Br J Psychiatry* 2008;**174**:330–8. doi:10.1192/bjp.174.4.330
 - 32 Copeland JRM, Beekman ATF, Dewey ME, *et al.* Depression in Europe. Geographical distribution among older people. *Br J Psychiatry* 1999;**174**:312–21. doi:10.1192/bjp.174.4.312
 - 33 WHO. Country groupings. https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/global/ebdcountgroup/en/ (7 February 2019, date last accessed)
 - 34 United Nations Statistical Division (UNSD). Countries or areas/geographical regions. <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/> (7 February 2019, date last accessed)
 - 35 Tein JY, Coxe S, Cham H. Statistical power to detect the correct number of classes in latent profile analysis. *Struct Equ Model* 2013;**20**:640–57. doi:10.1080/10705511.2013.824781
 - 36 Nylund-Gibson K, Choi AY. Ten frequently asked questions about latent class analysis. *Transl Issues Psychol Sci* 2018;**4**:440–61. doi:10.1037/tps0000176
 - 37 Aalen O. A Model for Nonparametric Regression Analysis of Counting Processes. Springer, New York, NY 1980. 1–25. doi:10.1007/978-1-4615-7397-5_1
 - 38 Aalen OO. A linear regression model for the analysis of life times. *Stat Med* 1989;**8**:907–25. doi:10.1002/sim.4780080803
 - 39 O. O. Aalen; O. Borgan; H. K. Gjessing. *Survival and event history analysis: a process point of view*. Springer. New York: 2008.

- 40 Xie X, Strickler HD, Xue X. Additive hazard regression models: An application to the natural history of human papillomavirus. *Comput. Math. Methods Med.* 2013;**2013**. doi:10.1155/2013/796270
- 41 Aalen OO, Scheike TH. Aalen's Additive Regression Model. In: *Encyclopedia of Biostatistics*. Chichester, UK: : John Wiley & Sons, Ltd 2005. doi:10.1002/0470011815.b2a11002
- 42 Team RC. R: A language and environment for statistical computing. 2020. <https://www.r-project.org/>
- 43 Lewis DR, Clegg LX, Johnson NJ. Lung disease mortality in the United States: the National Longitudinal Mortality Study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;**13**:1008–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14414414/> (accessed 4 Feb 2021).
- 44 Manfreda J, Mao Y, Litven W. Morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;**140**:16–26. doi:10.1164/ajrccm/140.3_pt_2.s19
- 45 Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, *et al.* Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;**13**:1507–14. doi:10.2147/COPD.S146390
- 46 Hummer RA, Hernandez EM. The effect of educational attainment on adult mortality in the United States. *Popul Bull* 2013;**68**:1–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995521/> (accessed 9 Dec 2020).
- 47 OECD/European Union. Mortality from respiratory diseases. In: OECD Publishing, ed. *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*. Paris/European Union, Brussels: 2018. doi:https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en
- 48 Lange P, Tøttenborg SS, Sorknæs AD, *et al.* Danish register of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Epidemiol* 2016;**8**:673–8. doi:10.2147/CLEP.S99489
- 49 Camozzato AL, Godinho C, Chaves MLF. Effect of successful aging on mortality in older individuals: the PALA study. *Dement e Neuropsychol* 2014;**8**:182–6. doi:10.1590/S1980-57642014DN82000015
- 50 O'Connell MDL, Marron MM, Boudreau RM, *et al.* Mortality in relation to changes in a healthy aging index: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2019;**74**:726–32. doi:10.1093/gerona/gly114
- 51 Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;**121**:121–6. doi:10.1378/chest.121.5_suppl.121S
- 52 Janson C, Marks G, Buist S, *et al.* The impact of COPD on health status: Findings from the BOLD study. *Eur Respir J* 2013;**42**:1472–83. doi:10.1183/09031936.00153712
- 53 López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, *et al.* Comorbidities and Health Status in Individuals With and Without COPD in Five Latin American Cities: The PLATINO Study. *Arch Bronconeumol* 2013;**49**:468–74. doi:10.1016/j.arbr.2013.09.009
- 54 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;**85**:25–31. doi:10.1016/S0954-6111(06)80166-6
- 55 Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1005–12. doi:10.1056/nejmoa021322

- 56 Huntley AL, Johnson R, Purdy S, *et al.* Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med* 2012;**10**:134–41. doi:10.1370/afm.1363
- 57 Chapmann KR, Mannino DM, Soriano JB, *et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006;**27**:188–207. doi:10.1183/09031936.06.00024505
- 58 Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob. Heal. Epidemiol. Genomics.* 2018;**3**:1–3. doi:10.1017/ghg.2018.1

Supplemental material

Supplementary Table 1. Harmonised items of the healthy ageing scale in the SHARE study

ATHLOS harmonized variables		SHARE	
Memory	Self-reported ratings of memory at the time of the interview	Label	A4-B3 Memory self-rating
		Values	1 = None; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Extreme
		Harmonisation	1 = Absence; 2-5 = Presence
Immediate recall	Immediate recall of common nouns from a list	Label	ten words list learning first trial total
		Values	Continuous Variable 0-10
		Harmonisation	<=25% into Presence >25% into Absence
Delayed recall	Test that assesses delayed recall using the common nouns from the list previously employed for measuring Immediate recall	Label	ten words list learning delayed recall total
		Values	Continuous Variable 0-10
		Harmonisation	<=25% into Presence >25% into Absence
Verbal fluency†	Test that assesses verbal (semantic) fluency	Label	verbal fluency score
		Values	Continuous Variable 0-88
		Harmonisation	<=25% into Presence >25% into Absence
Orientation in time	Difficulties for orientation in time, evaluated by a set of questions about the date and day of the week	Label	orientation to date, month, year and day of week
		Values	0-3 = bad; 4 = good
		Harmonisation	4 = Absence; 0-3 = Presence
Numeracy		Label	cf012_ : Chance disease 10 perc. of 1000 cf013_ : Half price [of a 300 Euro sofa] cf014_ : 6000 is two-thirds what is total price cf015_ : Amount in the savings account [on 2000 Euros after 2 years of 10% interest]
		Values	All: 1 = correct answer: 100; 2 = wrong answer: 10; 3 = wrong answer: 90; 4 = wrong answer: 900; 97 = wrong answer: Other answer keep 1 into 1; recode -1, 2, 3, 4, 5, 6 and 97 into 0
		Harmonisation	All 1 = Absence; Some 0 = Presence
Sleeping	Sleeping problems	Label	sleep (part of EURO-D)
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected

		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Pain	It measures if the participant experiences some degree of pain or if the participant does not present any pain at all	Label	bothered by: pain in back, knees, hips or other joint
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Energy	Self-reported high level of energy experienced at the time of the interview	Label	fatigue
		Values	1 = Yes; 5 = No
		Harmonisation	5 = Absence; 1 = Presence
Urine incontinence	It measures if the participant has experienced loss of urine (or has used any special device for urine leakage)	Label	bothered by: incontinence
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Near vision	Difficulties for near vision	Label	eyesight reading
		Values	1 = excellent; 2 = very good; 3 = good; 4 = fair; 5 = poor
		Harmonisation	1-3 = Absence; 4-5 = Presence
Far vision	Difficulties for far vision	Label	eyesight distance
		Values	1 = excellent; 2 = very good; 3 = good; 4 = fair; 5 = poor
		Harmonisation	1-3 = Absence; 4-5 = Presence
Eyesight	Difficulties in eye sight using glasses or corrective lens as usual	Label	Is your eyesight (using glasses or contact lens if you use them)
		Values	1 = excellent; 2 = very good; 3 = good; 4 = fair; 5 = poor; 6 = registered or legally blind
		Harmonisation	1-3 = Absence; 4-6 = Presence
Hearing in general	It measures if the participant experiences some difficulty for hearing (i.e., hearing someone talking on the other side of the room in a normal voice) or not, using a hearing aid as usual	Label	hearing
		Values	1 = excellent; 2 = very good; 3 = good; 4 = fair; 5 = poor
		Harmonisation	1-3 = Absence; 4-5 = Presence
Hearing in a conversation	It measures if the participant experiences some difficulty (including total disability) for following a conversation (i.e., if there is a background noise, or several people talking) or not, using a hearing aid as usual	Label	hearing with one person
		Values	1 = Yes; 5 = No
		Harmonisation	1 = Absence; 0 = Presence
Stooping, kneeling or crouching	Difficulty for stooping, kneeling or crouching	Label	difficulties: stooping, kneeling, crouching
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Lifting or carrying weights	Difficulty for lifting or carrying weights	Label	difficulties: lifting or carrying weights over 5 kilos
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence

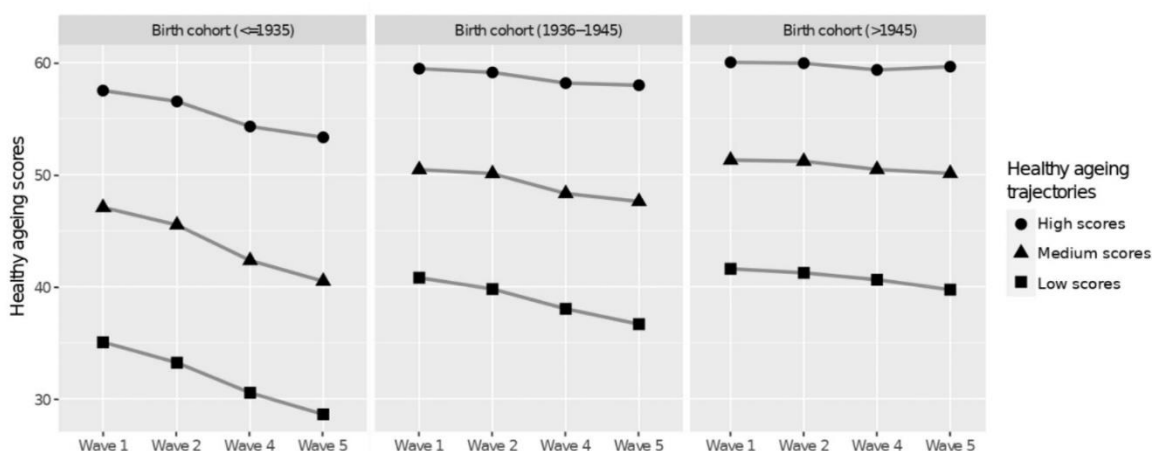
Climbing stairs	Difficulty for climbing stairs	Label	difficulties: climbing one flight of stairs
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Getting up	Difficulty for getting up from sitting down	Label	difficulties: getting up from chair
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Walking	Difficulty for walking by yourself and without using any special equipment	Label	difficulties: walking 100 metres
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Pulling or pushing	Difficulty for pulling or pushing large objects	Label	difficulties: pulling or pushing large objects
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Sitting	Difficulty for sitting for long periods	Label	difficulties: sitting two hours
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Reaching or extending arms	Difficulty for reaching / extending arms	Label	difficulties: reaching or extending arms above shoulder
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Walking speed	It is measured assessing the time that is taken to walk a distance	Label	walking speed
		Values	Continuous
		Harmonisation	<=25% into Presence >25% into Absence
Dizziness	Dizziness problems when walking on a level surface	Label	bothered by: dizziness, faints or blackouts
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Picking up	Difficulty for picking up things with fingers, e.g. picking up a coin	Label	difficulties: picking up a small coin from a table
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Getting in or out of bed	Difficulty for getting in or out of bed	Label	difficulties: getting in or out of bed
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Bathing or showering	Difficulties for bathing or showering	Label	difficulties: bathing or showering
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Getting dressed	Difficulty for getting dressed	Label	difficulties: dressing, including shoes and socks
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence

Moving around the home	Difficulty for moving around the home	Label	difficulties: walking across a room
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Toilet	Difficulties for using the toilet	Label	difficulties: using the toilet, incl getting up or down
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Eating	Difficulties for eating	Label	difficulties: eating, cutting up food
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Housework	Difficulties for doing housework	Label	difficulties: doing work around the house or garden
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Shopping	Difficulties for shopping groceries	Label	difficulties: shopping for groceries
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Meals	Difficulties in preparing meals	Label	difficulties: preparing a hot meal
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Map	Difficulties for using a map	Label	difficulties: using a map in a strange place
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Money	Difficulties for managing money, bills, or expenses	Label	difficulties: managing money
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Medications	Difficulties for taking medications	Label	difficulties: taking medications
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence
Telephone	Difficulties for using telephone	Label	difficulties: telephone calls
		Values	0 = Not selected; 1 = Selected
		Harmonisation	0 = Absence; 1 = Presence

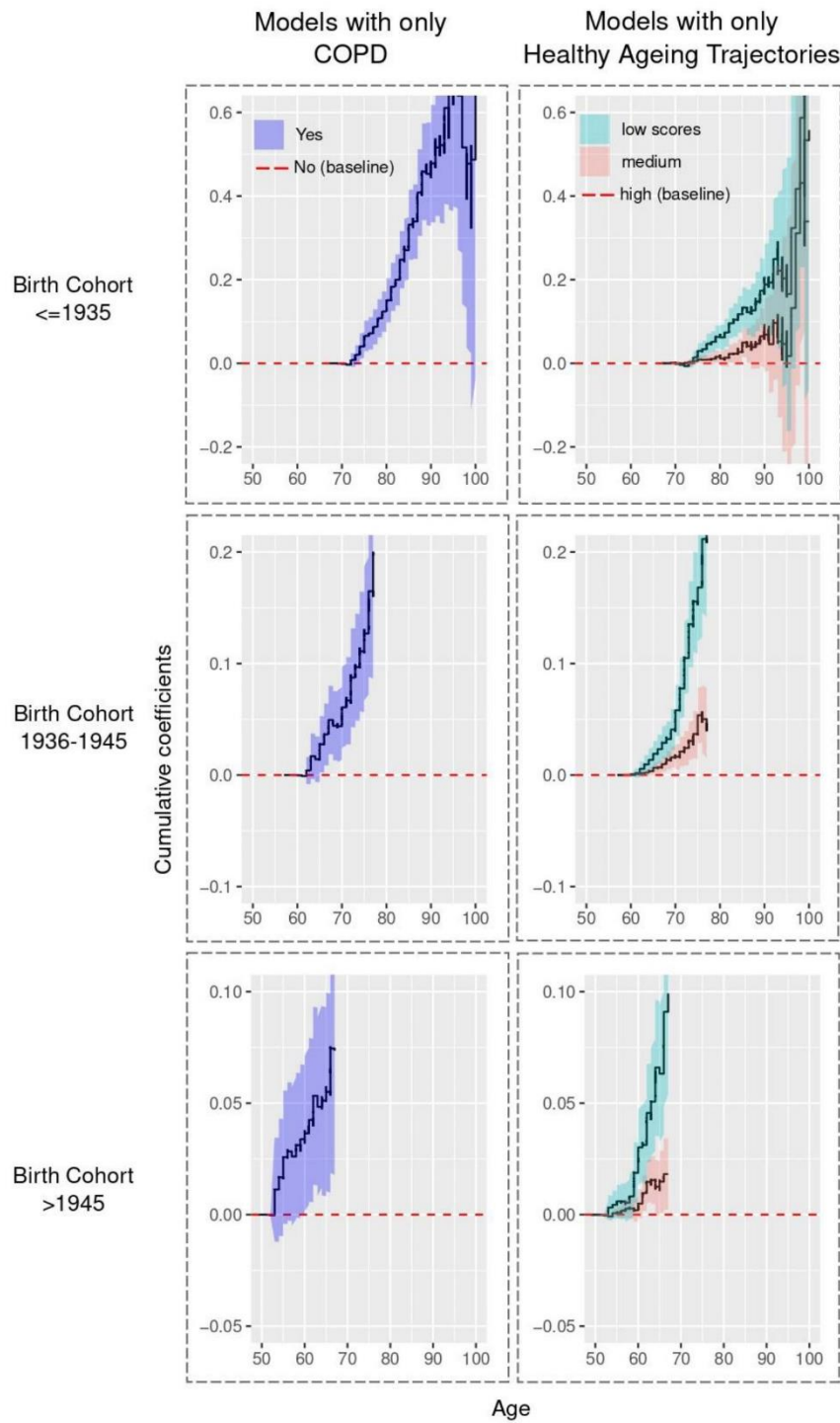
Supplementary Table 2. Results from the latent class growth analysis models for the three birth cohorts

≤1935								
No. of classes	Loglik	npm	BIC	% class 1	% class 2	% class 3	% class 4	% class 5
1	-83923.67	3	167875.0	100.00				
2	-80924.65	6	161904.6	51.39	48.60			
3	-79920.76	9	159924.4	20.21	31.38	48.39		
4	-79545.29	12	159201.1	7.37	32.59	23.22	36.80	
5	-79429.36	15	158996.8	31.64	23.08	1.31	7.19	36.76
1936 – 1945								
No. of classes	Loglik	npm	BIC	% class 1	% class 2	% class 3	% class 4	% class 5
1	-86218.80	3	172465.1	100.00				
2	-82811.31	6	165677.6	66.84	33.15			
3	-81877.93	9	163838.3	49.72	12.44	37.83		
4	-81611.24	12	163332.3	43.55	35.79	2.38	18.26	
5	-81540.03	15	163217.4	33.21	12.13	24.67	28.00	1.97
>1945								
No. of classes	Loglik	npm	BIC	% class 1	% class 2	% class 3	% class 4	% class 5
1	-89325.74	3	178679.1	100.00				
2	-85721.95	6	171499.2	23.37	76.62			
3	-84856.16	9	169795.3	8.75	30.81	60.43		
4	-84608.23	12	169327.1	30.97	53.19	13.34	2.47	
5	-84607.84	15	169354.0	2.39	13.17	32.36	52.02	0.02

Supplementary Figure 1. Trajectories of healthy ageing among birth cohorts



Supplementary Figure 2. Estimates of cumulative excess of risk of COPD and healthy ageing trajectories, separately by using the Aalen's additive regression



Supplementary Figure 3.

Figure 3.1. Estimates of cumulative excess risk of covariates from the Aalen's additive regression model by >1945 birth cohort sub-sample.

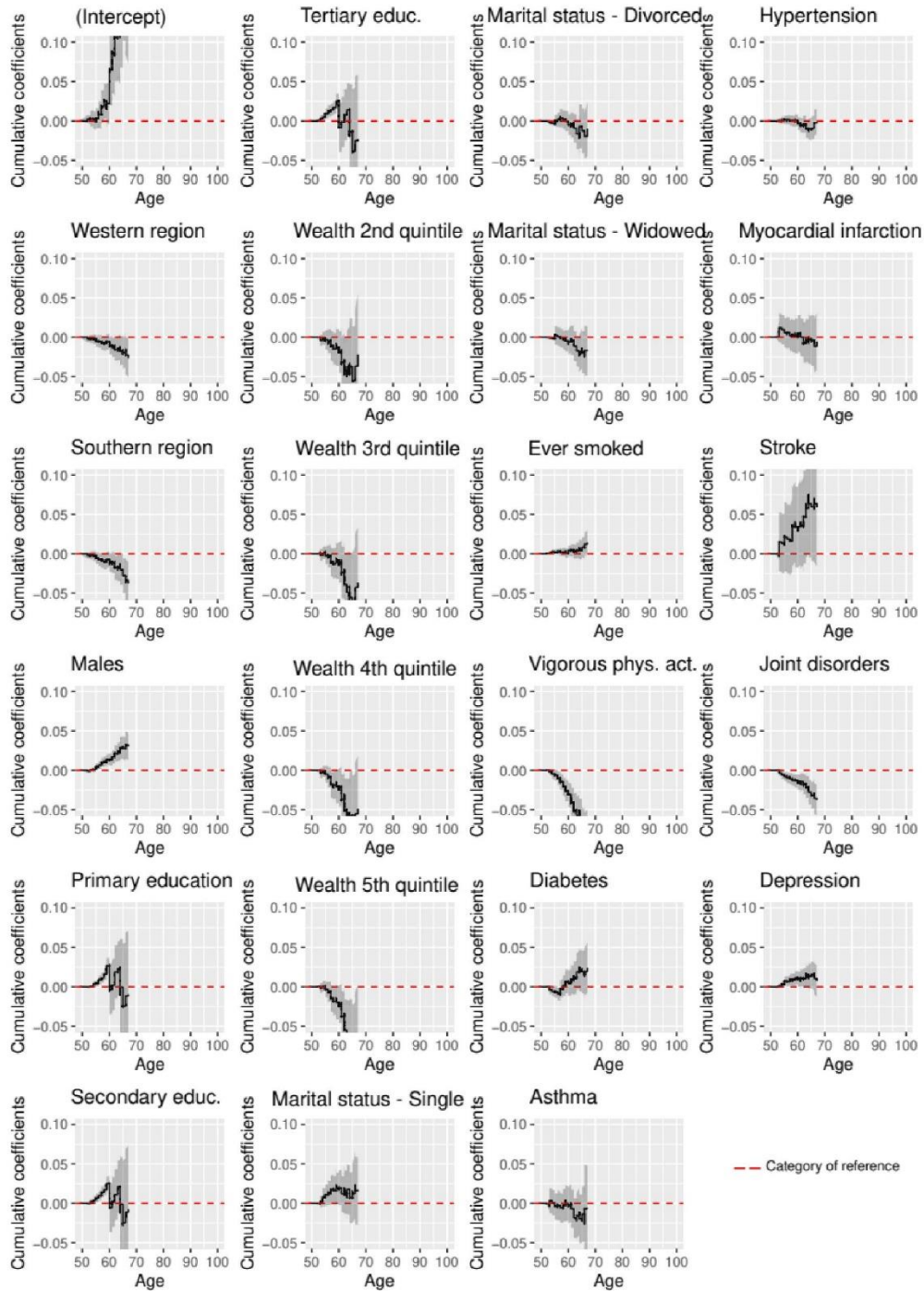


Figure 3.2. Estimates of cumulative excess risk of covariates from the Aalen's additive regression model by 1936-1945 birth cohort sub-sample.

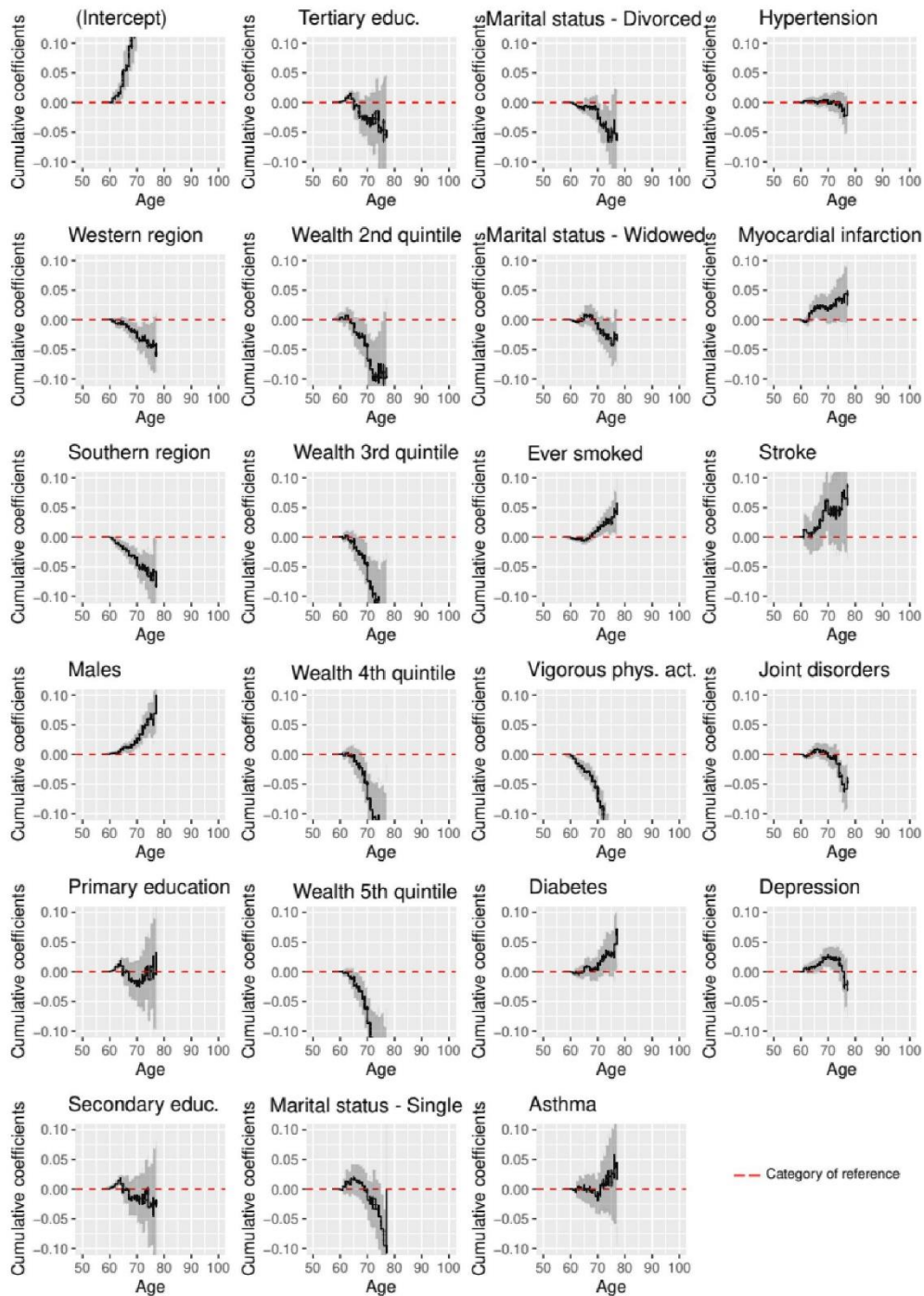
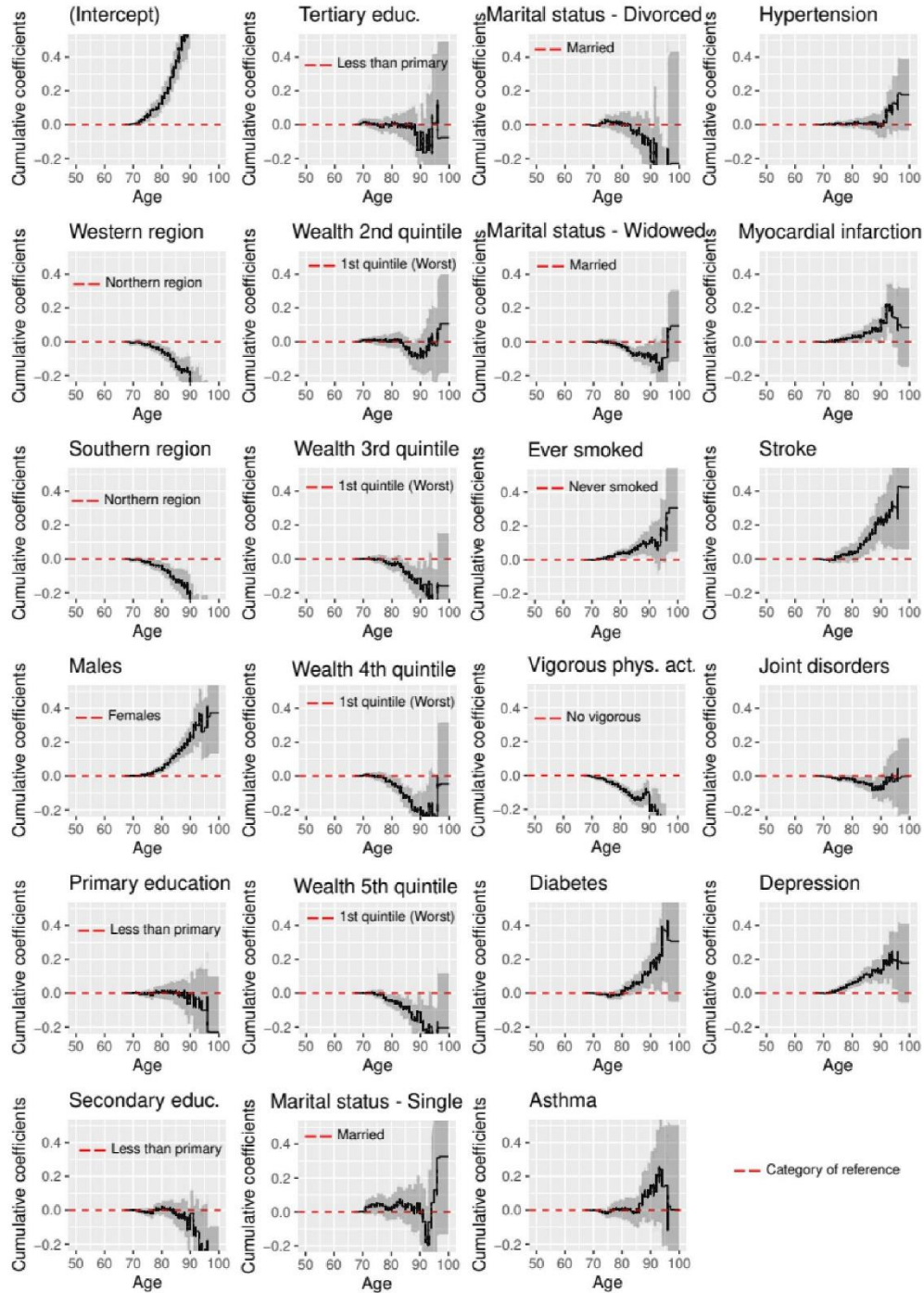


Figure 3.3. Estimates of cumulative excess risk of covariates from the Aalen's additive regression model by ≤ 1935 birth cohort sub-sample.



CAPÍTULO 4.

Discusión general

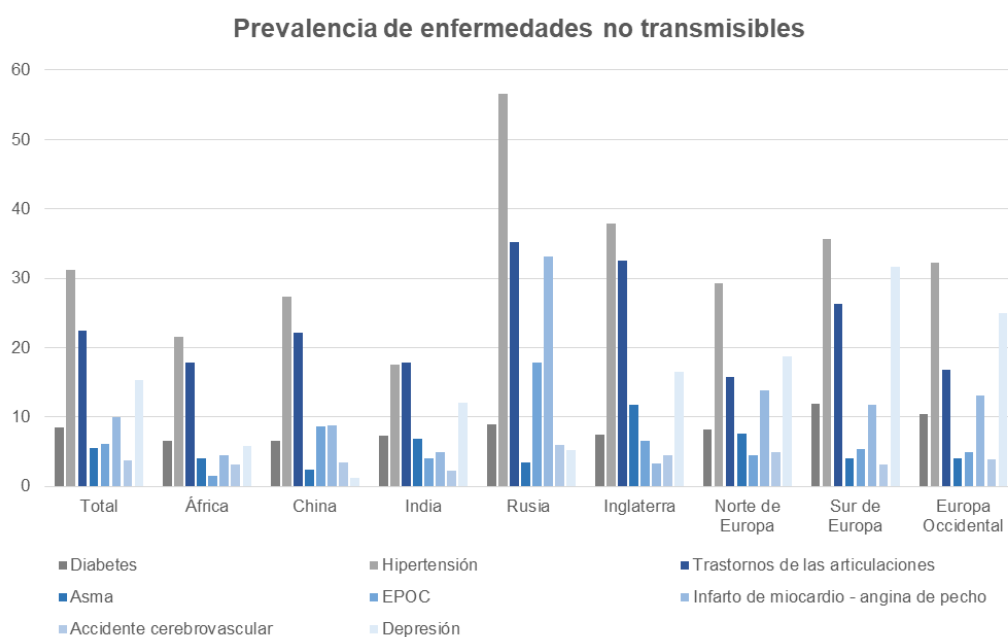
4.1 Patrones de multimorbilidad

4.1.1 Prevalencia de enfermedades no transmisibles y multimorbilidad en diferentes regiones mundiales

En la muestra analizada de 72.140 personas, las ENT más prevalentes fueron la hipertensión (31,2%) y los trastornos de las articulaciones (22,4%), aunque se encontraron algunas diferencias entre regiones en cuanto a las prevalencias de determinadas ENT (Figura 10). Los resultados sobre la alta prevalencia de hipertensión son consistentes con la literatura, pues ésta sufrió un incremento del 5,2% en su prevalencia del año 2000 al año 2010 (90), periodo en el que se sitúa la línea base de los estudios incluidos. Además Mills et al. (2016) encontraron que su prevalencia había disminuido un 2,6% de 31,1% en los PIA mientras que en los PIBM se aumentó en un 7,7% de 23,8% en el año 2000 (90). El envejecimiento de la población, sumado a la incidencia de estilos de vida poco saludables, podrían explicar este incremento en la hipertensión en los PIBM. Concretamente, en nuestro estudio, Rusia mostró la mayor prevalencia de hipertensión, constituyendo un 56,5% de la muestra. En el caso de los trastornos de las articulaciones, encontramos notables diferencias entre regiones, siendo mayor en Rusia, Inglaterra y el Sur de Europa. Sin embargo, la heterogeneidad de trastornos bajo la etiqueta “trastornos de las articulaciones” (artritis, reumatismo y osteoartritis) junto con los cambios en los criterios de clasificación de ciertos trastornos articulares, dificultan poder hacer comparaciones y obtener conclusiones sobre estas diferencias en la prevalencia de trastornos de las articulaciones (91). Además, gran parte de las investigaciones se han llevado a cabo sobre población estadounidense (92,93). Esta clase de trastornos están muy relacionados con la edad y el sexo femenino, por lo que poblaciones más envejecidas tendrían una mayor prevalencia de trastornos de las articulaciones (94).

Figura 10

Prevalencia de ENT en las diferentes regiones (en %)



En nuestro artículo, Inglaterra mostró una alta prevalencia de asma (11,7%), comparada con las demás regiones. Aunque recientemente ha mostrado una disminución en su incidencia, el asma es una enfermedad relevante en el Reino Unido, dadas las implicaciones en calidad de vida, uso de servicios médicos, necesidad de tratamiento farmacológico, ingresos hospitalarios y mortalidad asociada (95,96). Su mayor prevalencia ha sido consistentemente reportada en la bibliografía, aunque los motivos siguen sin esclarecerse, apuntando a factores como la contaminación y a factores medioambientales (97). En el caso de la EPOC, su prevalencia fue remarcablemente alta en China (8,6%) y Rusia (17,9%), influenciado por factores como el aumento de consumo de tabaco, contaminación ambiental y las enfermedades pulmonares ocupacionales en esos países (98).

En cuanto a la diabetes, el sur de Europa (11,9%), Europa occidental (10,4%) y Rusia (9,0%), mostraron las prevalencias más altas, en contraposición con África (6,6%) y China (6,5%). Las diferencias encontradas podrían ser explicadas como el resultado de la combinación de las diferencias entre sistemas de salud, a factores socio-económicos y a variables relacionadas con estilos de vida poco saludables, que sumado al proceso de globalización, daría lugar a una mayor incidencia de diabetes (99,100). Por ejemplo, la presencia de hábitos más sedentarios en los países Mediterráneos, el mayor consumo de grasas saturadas en Austria y Bélgica, y la gran ingesta de alcohol en Rusia, podrían de manera conjunta contribuir a una mayor presencia de diabetes (100).

La prevalencia más alta de depresión fue encontrada en los PIA, especialmente en el sur de Europa (España, Grecia e Italia; 31,7%) y en Europa Occidental (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Israel, Países Bajos y Suiza; 25,0%). Numerosos estudios apuntan, contra intuitivamente, a que un mayor nivel de ingresos está asociado a un mayor riesgo de sufrir depresión (101,102). Un posible argumento es que en los PIA existe una mayor desigualdad de ingresos, promoviendo una amplia variedad de ENT como la depresión (103). Por otro lado, pocos estudios han profundizado en el estudio de este fenómeno en los PIBM, donde el impacto puede ser mayor (101,102,104). En nuestro estudio, la India mostró una prevalencia de depresión del 12,1%, la mayor en los PIBM estudiados, lo cual ha sido consistentemente reportado en la bibliografía (105). En contraposición, China presentó una prevalencia de tan sólo el 1,2%. Estos resultados concuerdan con estudios previos sobre la prevalencia de depresión en personas mayores chinas, en los que se sugiere que existen diferencias en los criterios diagnósticos de depresión que hacen que ésta sea menos diagnosticada. En su caso, los síntomas somáticos son más prevalentes entre personas mayores de China que la tristeza y la falta de energía e interés (106,107). Además, el estigma y la discriminación asociado a los trastornos mentales en la población china, podrían contribuir a que no se expresen los síntomas relacionados con la depresión (106,107). Por último, las diferencias encontradas en la prevalencia de depresión entre las regiones estudiadas podrían ser debidas a las diferencias culturales en las expresiones de los trastornos del estado de ánimo y la salud mental (108).

Respecto a la MM, nuestro estudio indica que Rusia es la región con mayor MM, presentando las mayores prevalencias de hipertensión (56,5%), infarto de miocardio - angina de pecho (33,1%), accidente cerebrovascular (6,0%), EPOC (17,9%) y trastornos de las articulaciones (35,2%). La alta prevalencia de condiciones

cardiovasculares puede estar relacionada con un elevado consumo de alcohol y los cambios demográficos experimentados en Rusia, conllevando a un mayor riesgo de enfermedades circulatorias (109,110). Después de Rusia, las regiones europeas presentaron una alta tasa de MM en contraposición con África, China e India, considerados PIBM. La mayor presencia de MM en los PIA podría ser explicada por un mayor nivel de desarrollo en los PIA. Sin embargo, los PIBM están experimentando un cambio en cuanto a estilos de vida debidos al proceso de globalización, que conducirían a una mayor MM (1). Este incremento de ENT, sumado a la presencia de enfermedades infecciosas como el VIH/SIDA, dificultaría el manejo de las enfermedades comórbidas. Además, las diferencias encontradas en la distribución regional de la MM podrían estar vinculadas a las diferentes etapas de desarrollo de sus sistemas de salud, ya que existen diferencias entre los PIBM y los PIA en cuanto a las oportunidades y los obstáculos para mejorar la organización, la integración y la prestación de la atención de la MM (1).

4.1.2 Patrones de multimorbilidad en diferentes regiones mundiales

En nuestro estudio identificamos tres clases latentes de MM, basándonos en la presencia de 8 ENT (diabetes, hipertensión, trastornos de las articulaciones, asma, EPOC, angina - infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y depresión) que nombramos de acuerdo a las enfermedades más prevalentes en cada una de ellas: clase "cardio-metabólica" (C-M), clase "respiratoria-mental-articular" (R-M-A) y clase "sana". En la primera, encontramos una alta prevalencia de diabetes, hipertensión, infarto de miocardio - angina de pecho y accidente cerebrovascular, comprendiendo un 8,9% de la muestra total en el grupo de personas de mediana edad (50-64 años) y un 27,2% de las personas mayores (65+). Esta agrupación de enfermedades es similar al síndrome metabólico, que tiene factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo y un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y diabetes (111). La clase "R-M-A", compuesta por un 3,9% y un 5,3% respectivamente, mostró una alta prevalencia de trastornos de las articulaciones, asma, enfermedad pulmonar crónica y depresión. La asociación entre la depresión y la artritis ha sido comúnmente reportada (112-114), y se ha informado de que en su asociación intervienen factores socioeconómicos y de enfermedad, así como mecanismos de inflamación sistémica (1). Del mismo modo, estudios previos han encontrado una asociación entre enfermedades pulmonares crónicas y artritis reumatoide, sugiriendo que la mayoría de síntomas respiratorios se manifiestan durante los primeros 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad articular (115,116). No obstante, los vínculos entre la depresión y las enfermedades pulmonares crónicas, a pesar de haber sido estudiados, siguen siendo poco claros (111,112). En el caso de la clase "sana", estaba compuesta por individuos con bajas prevalencias de las ENT estudiadas, constituyendo el 87,2% de la muestra total de personas de mediana edad, y un 67,5% de la muestra de mayores. Esta clase latente, compuesta por individuos mayoritariamente sanos, ha sido descrita previamente en la literatura sobre patrones de MM (33,117-119).

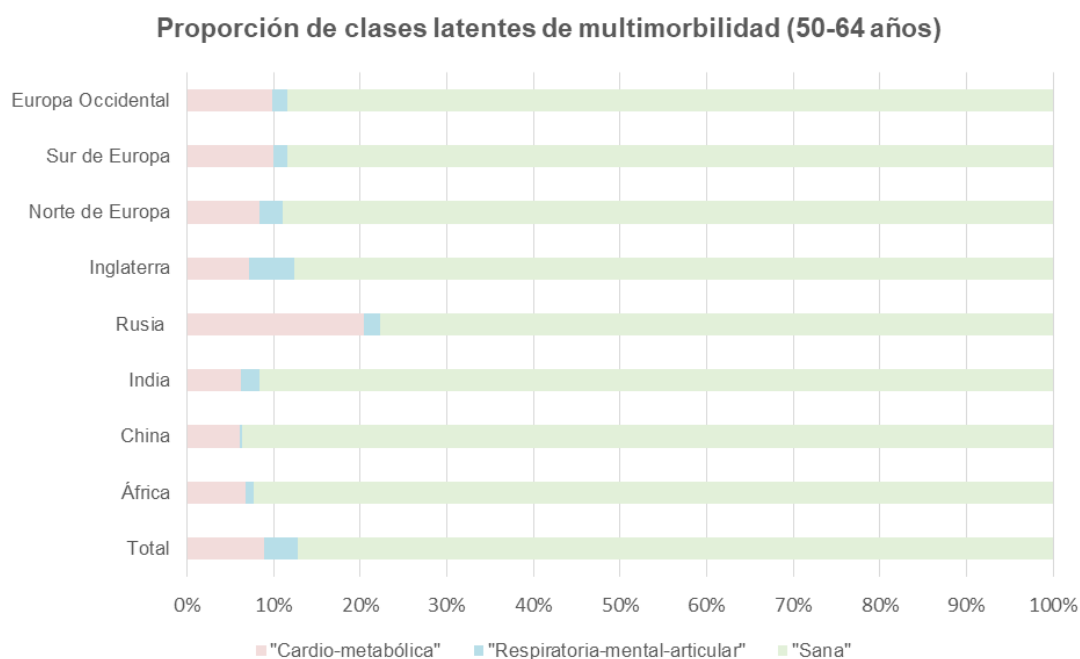
Clases latentes de MM similares fueron identificadas en otro estudio utilizando datos originales del estudio SAGE empleando análisis factorial exploratorio en una muestra de 41.909 individuos de 50 años o más (120). Asimismo, en un estudio sobre una muestra representativa española de personas de mediana edad, también se encontraron tres patrones de MM a partir de la presencia/ausencia de 11 ENT,

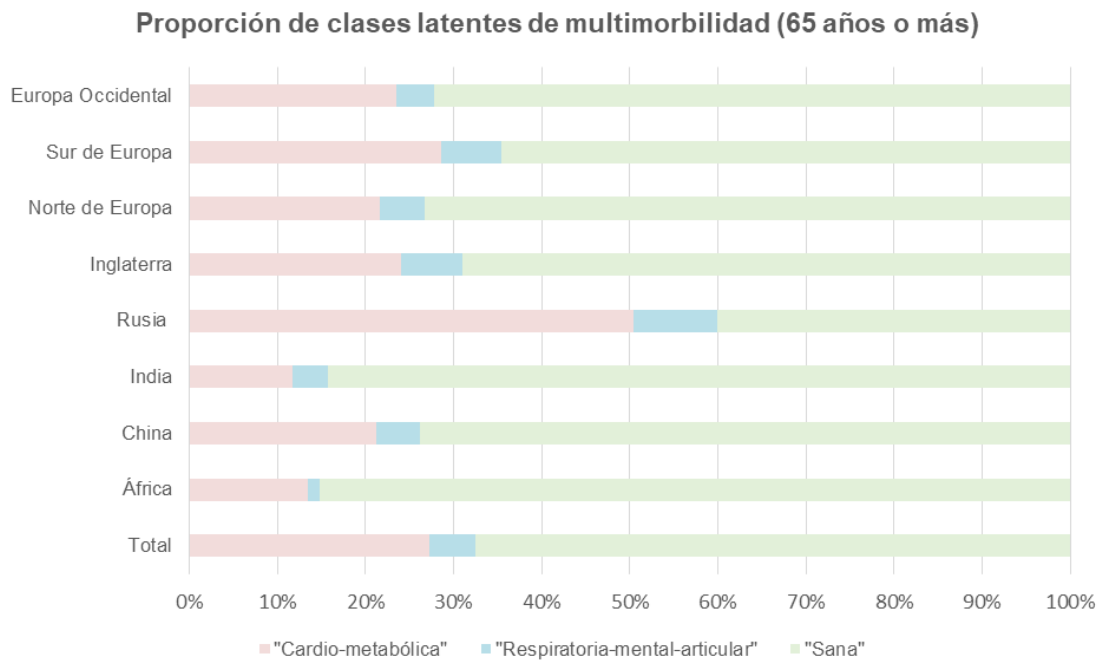
mostrando distribuciones similares de enfermedades a las que encontramos en nuestro estudio (118). Del mismo modo, en una revisión sistemática de Prados-Torres et al. (2014) que incluye 14 estudios sobre patrones de MM, se encontraron agrupaciones de enfermedades análogas (35). En esta revisión, las enfermedades más prevalentes en el grupo “cardio-metabólico” fueron diabetes, hipertensión, las enfermedades cardíacas, la hiperlipidemia y la obesidad; y el segundo grupo estuvo constituido por enfermedades como trastornos mentales, enfermedades de las tiroides, enfermedades neurológicas, dolor, asma o enfermedades pulmonares crónicas, trastornos musculo esqueléticos, obesidad y enfermedad del reflujo gastroesofágico (35).

En cuanto a las diferencias entre regiones, a pesar de identificar el mismo número de clases latentes y composición de ENT, se encontraron diferencias en las proporciones de las clases de MM entre regiones (Figura 11). Por ejemplo, la clase “C-M” fue significativamente mayor en Rusia que en las otras regiones, dada su alta prevalencia de condiciones cardiovasculares; mientras que la clase “R-M-A” mostró una mayor proporción en Inglaterra, influenciada por sus altas prevalencias en asma y enfermedades de las articulaciones (95,96). Por el contrario, la clase “sana” fue mayor en África, China y la India, donde se encontraron las proporciones más bajas de personas clasificadas en la clase “C-M” y las mayores en la clase “sana” en ambos grupos de edad. Una explicación plausible de la baja MM en los PIBM es que a pesar de los cambios relacionados con la urbanización y los cambios en los estilos de vida en los PIA y los PIBM, este proceso tuvo lugar antes en los PIA por lo que sus consecuencias en la prevalencia de ENT son más evidentes en los PIA (121). No obstante, se espera que la prevalencia e impacto de la MM aumente en los PIBM en los próximos años, dando lugar a un problema de salud pública agravado por la carga de las enfermedades infecciosas y los problemas de salud materna, neonatal y nutricional (38).

Figura 11

Proporción de clases latentes de multimorbilidad en las diferentes regiones, en ambos grupos de edad (50-64 y mayores de 65 años)





En relación a las diferencias entre grupos de edad, se hallaron patrones de MM análogos. No obstante, cabe señalar que la distribución de ENT dentro de cada patrón de MM fue menos definida en la muestra de 65 años o más. Por ejemplo, tanto los trastornos de las articulaciones como la angina de pecho y el infarto de miocardio estaban presentes de manera similar en las categorías "C-M" y "R-M-A", mientras que en la submuestra de los participantes más jóvenes (50-64) se observó un perfil más diferenciado de esas ENT que se agrupan en cada clase latente. En el caso de las enfermedades respiratorias (asma y EPOC) estuvieron muy presentes en la clase "R-M-A", mientras que fueron muy poco frecuentes entre las personas de mediana edad clasificadas en la clase "C-M". Además, es necesario mencionar que aunque la depresión se observó con frecuencia entre los individuos clasificados en la clase "R-M-A", no fue infrecuente entre las personas de la clase "C-M". Esto puede deberse a la relación entre los trastornos mentales y físicos, sugiriendo una asociación bidireccional entre ellos (122). Por un lado, las enfermedades físicas podrían ir acompañadas de una elevada carga sintomática, lo que llevaría a la depresión y, por otro lado, la depresión podría ser un factor de riesgo para las enfermedades físicas, ya que los síntomas depresivos podrían aumentar la incidencia de conductas como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la mala alimentación o la inactividad física, que son factores de riesgo para las ENT (1,122).

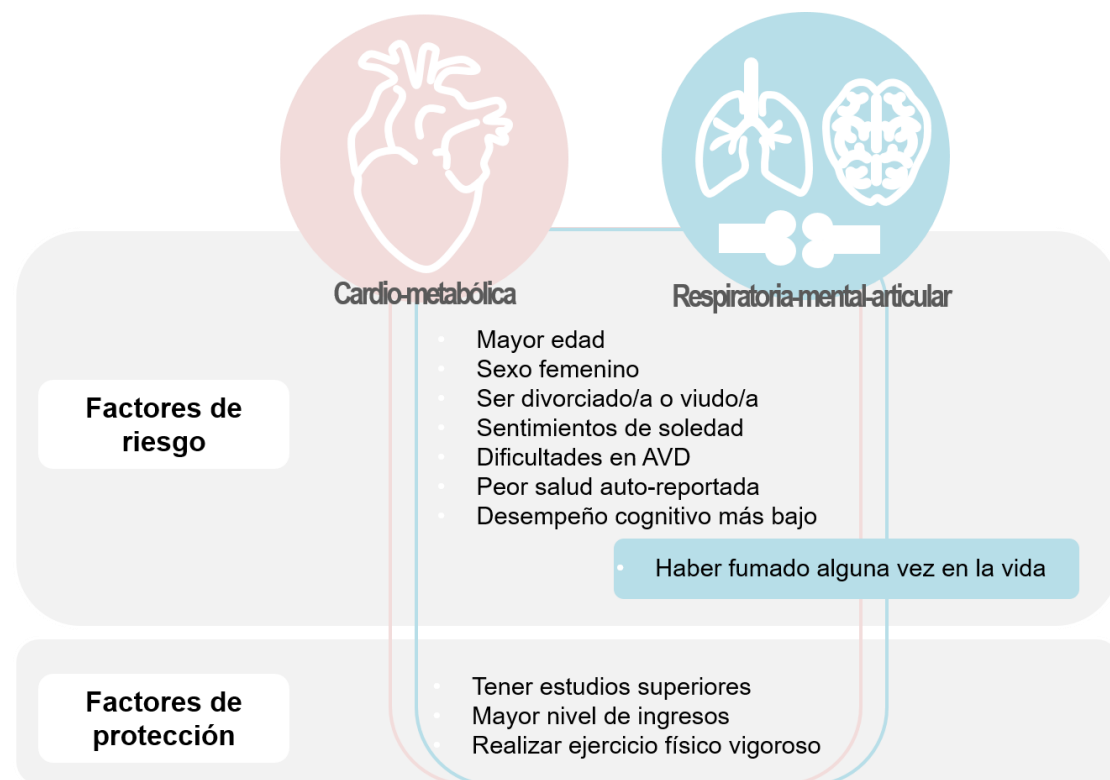
Por otro lado, como cabía esperar, la proporción de individuos clasificados en la clase "sana" fue mayor en la submuestra de personas de 50 a 64 años, en comparación con los mayores de 65 años, indicando una mayor MM en las personas de mayor edad. Sin embargo, la proporción de personas de mediana edad con múltiples enfermedades fue relativamente alta, evidenciando la necesidad de crear programas de prevención e intervención para la incidencia de ENT y consiguiente MM.

4.1.3 Variables asociadas a los patrones de multimorbilidad

En la Figura 12, se ilustran los resultados de ambas submuestras de edad, en cuanto a las variables asociadas a los patrones de MM identificados, teniendo como referencia la clase “sana”.

Figura 12

Variables asociadas a las clases de MM “cardio-metabólica” y “respiratoria-mental-articular”



En relación a las variables sociodemográficas, encontramos que mayor edad, ser mujer, estar divorciado/a y/o viudo/a, tener un nivel educativo bajo y un menor nivel de ingresos, fueron factores de riesgo para ser clasificados en las clases “C-M” y “R-M-A”. La asociación entre el sexo femenino y la MM ha sido previamente reportada en otros estudios, y aunque las razones siguen sin esclarecerse. Investigaciones previas encontraron una asociación entre la MM y un bajo nivel socioeconómico, exclusivamente en las mujeres (41). Estas diferencias de género podrían ser explicadas por una mayor exposición a factores de riesgo para determinadas enfermedades crónicas de salud, así como a desigualdades de género en el acceso a los servicios de salud (41,123). Así pues, las mujeres se encontrarían con un mayor riesgo de sufrir los efectos adversos de la pobreza, la desigualdad salarial y las desigualdades en la salud, que se traducirían en un peor estado de salud y mayor presencia de MM. El nivel educativo ha sido utilizado con frecuencia como indicador de estatus socioeconómico, siendo un bajo nivel educativo un factor de riesgo de MM (124,125). Por otro lado, el nivel de ingresos, también empleado como

indicador de estatus socioeconómico, ha arrojado resultados contradictorios en investigaciones previas, sugiriendo que un mayor nivel de ingresos, en determinados casos, podría estar asociado a estilos de vida poco saludables (44). En nuestro estudio, tanto tener estudios superiores como tener un mayor nivel de ingresos, estuvo consistentemente asociado a un menor riesgo de MM. Cabe mencionar que dada la posible colinearidad entre ambas variables, comprobamos si existía alguna correlación entre ellas que pudiera estar afectando a nuestros resultados. La asociación que se encontró fue pequeña, por lo que nivel educativo y nivel de ingresos se incluyeron separadas en el modelo de regresión logística multinomial.

Aunque con algunas diferencias entre los grupos de edad estudiados (50-64 y mayores de 65), los patrones de MM identificados estuvieron asociados con una peor salud auto-reportada, la presencia de sentimientos de soledad y mayores limitaciones en las actividades de la vida diaria. Cabe señalar que las personas clasificadas en la clase "R-M-A", tuvieron un riesgo mayor para presentar dificultades en las actividades de la vida diaria, especialmente en la submuestra de mayores. Estos resultados son similares a los obtenidos en otro estudio de MM en el que sugieren que este grupo de personas tienen más dificultades en la movilidad, propiciadas mayoritariamente por la prevalencia de enfermedades de las articulaciones (126). Asimismo, la relación entre la MM y la soledad, ha sido previamente reportada en otros estudios (118,127-131). En un estudio de Stickley y Koyanagi (2018), se encontró una mayor probabilidad de experimentar sentimientos de soledad en aquellas personas con enfermedades crónicas de salud, y que esa probabilidad incrementaba en personas con 5 o más enfermedades (127). Además, esta asociación era más fuerte en el grupo de edad más joven, en su caso 16 a 44 años (127). En nuestro estudio, la asociación también fue mayor en el grupo de menor edad, aunque en este caso analizamos a personas entre 50 y 64 años. El motivo por el cual se da esta relación es todavía incierto, aunque parece ser que la presencia de depresión por la percepción de dependencia, así como la ocurrencia de acontecimientos vitales estresantes, podrían mediar en esta relación (132,133).

En relación a los factores de riesgo modificables, como los estilos de vida, encontramos que realizar ejercicio físico fue un factor protector en todas las clases de MM. Estos resultados son consistentes con estudios previos sobre la relación entre la actividad física y la co-ocurrencia de ENT. De una parte, en un estudio de Dankel et al. (2015) encontraron que aquellos individuos que reportaron haber realizado actividades de fortalecimiento muscular en los últimos 30 días, tenían una puntuación menor en el índice de MM(134). Asimismo, Loprinzi (2015) encontró que las personas con mayor comportamiento sedentario presentaban mayores tasas de MM, sugiriendo una doble direccionalidad: un comportamiento sedentario podría dar lugar al desarrollo de MM y que el comportamiento sedentario podría ser una consecuencia de las limitaciones funcionales propias de las ENT(54).

Las personas que respondieron que habían fumado en algún momento de su vida, presentaron un mayor riesgo para ser clasificados en la clase "R-M-A", pero no en la "C-M". Esto último es inconsistente con la literatura, pues el consumo de tabaco es considerado una de las mayores causas de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, tal y como se ha comentado anteriormente, el estudio de la asociación entre el consumo de tabaco y la MM ha dado lugar a resultados contradictorios, habiendo estudios que han encontrado esta asociación (45-48) y otros que no (49,50). El

consumo de tabaco es probablemente el factor de riesgo más complejo y menos comprendido en cuanto a las enfermedades cardiovasculares (135).

Las variables relacionadas con funciones cognitivas, en particular memoria verbal y fluencia verbal, estuvieron asociadas con los patrones de MM en ambos grupos de edad. Un mejor desempeño en memoria verbal inmediata, recuerdo diferido y fluencia verbal estuvo significativamente asociado a un menor riesgo de ser clasificados en las dos clases de MM. Estos resultados son coherentes con la literatura, en la que se han encontrado asociaciones entre el deterioro cognitivo y ENT como la artritis (136), depresión (137), enfermedades respiratorias (138), enfermedades cardiovasculares, diabetes (139), hipertensión (140), y enfermedades coronarias (141).

Por último, cabe mencionar que estos patrones de MM son cualitativamente diferentes, pero sólo si son comparados con la clase “sana”, en cuanto a características sociodemográficas, económicas y variables relacionadas con la salud. Una posible explicación a no haber encontrado diferencias en las variables asociadas entre las dos clases latentes de MM, es que se trata de factores de riesgo relacionados con múltiples ENT, siendo poco específicas en el desarrollo de enfermedades concretas. Por ejemplo, si dispusiéramos de variables como la exposición a contaminación ambiental u ocupacional, así como a datos sobre la ingesta de determinados alimentos, tal vez se podría haber encontrado una asociación más discriminante entre las clases de MM, “R-M-A” y “C-M”.

4.2 Trayectorias de cognición

4.2.1 Trayectorias de cognición

El propósito del segundo artículo era determinar el número de trayectorias latentes en una muestra poblacional de adultos españoles de mediana edad y mayores, a través de sus puntuaciones en la tarea de aprendizaje de las 10 palabras (142), que evalúa memoria verbal inmediata y diferida.

A través de las puntuaciones de memoria verbal inmediata, se identificaron cuatro y tres trayectorias distintas en cuanto a las tasas de deterioro, en las submuestras de 50-64 y mayores de 65 años, respectivamente. Estas trayectorias fueron identificadas y nombradas de acuerdo a las puntuaciones en la línea base y su grado de deterioro a lo largo de los siete años de seguimiento. En el caso de la memoria verbal inmediata se encontraron los siguientes grupos: “muy bajo/deterioro” (6,3%), “bajo/estable” (38,2%), “medio/deterioro lento” (43,4%) y “alto/deterioro lento” (12,2%) en el grupo de personas de mediana edad; y “bajo/deterioro” (20,4%), “medio/deterioro lento” (60,4%) y “alto/deterioro lento” (19,2%) en la submuestra de mayores de 65 años. En cambio, en memoria verbal diferida se identificaron trayectorias más diferenciadas, como: “muy bajo/deterioro” (12,4%), “bajo/estable” (51,4%), “medio/deterioro rápido” (24,7%) y “alto/incremento lento” (11,4%) en el grupo de 50-64 años; y “bajo/deterioro lento” (34,4%), “medio/deterioro” (52,7%) y “alto/deterioro lento” (12,9%) en el grupo de personas mayores de 65 años.

Aunque no se encontraron grandes diferencias en las tasas de deterioro, nuestros resultados concuerdan con estudios previos sobre trayectorias de cognición, que han revelado la presencia de tres (143,144) y cuatro trayectorias (145-148) de acuerdo a sus puntuaciones en pruebas cognitivas. Si bien es cierto que existen diferencias entre los estudios, probablemente debidas al uso de diferentes metodologías (métodos de muestreo, medida cognitiva empleada, uso de covariables), se pueden encontrar algunos puntos en común en lo relativo a las trayectorias. En primer lugar, una mayor proporción de individuos mantienen una trayectoria estable o bien un deterioro lento, mientras una pequeña proporción estaría clasificada en trayectorias de deterioro rápido (143,145,146). En segundo lugar, aquellas personas con puntuaciones bajas en las pruebas cognitivas en la línea base tienen más probabilidades de tener un deterioro más rápido (144-146,148). Y, en tercer lugar, las trayectorias con mejores puntuaciones en línea base en cuanto a cognición están compuestas principalmente por personas de menor edad y con niveles educativos más altos (144-146).

Cabe mencionar que en relación a la memoria verbal diferida, un 11,4% de los individuos de mediana edad fueron clasificados en la trayectoria “alto/incremento lento”, con puntuaciones altas en la línea base y un pequeño aumento durante el seguimiento. Este incremento observado podría ser el resultado del efecto de la repetición de la prueba o efecto retest, puesto que es un fenómeno común en medidas de inteligencia fluida, como sería el caso de la memoria verbal (149). Este efecto suele ser más pronunciado en evaluaciones iniciales, desvaneciéndose en evaluaciones posteriores (150). Asimismo, el efecto de repetición de la prueba, también pudo verse en la trayectoria “bajo/estable” de la submuestra de personas de mediana edad, con un ligero aumento en la segunda ola, revirtiendo en la tercera. Este efecto se ha encontrado previamente en otros estudios de trayectorias de cognición, especialmente en personas de menor edad (145,151). Algunos autores sugieren que el efecto retest varía según las pruebas y funciones cognitivas (150). Esta podría ser una explicación plausible de por qué este fenómeno no se observó en las trayectorias obtenidas a partir de las puntuaciones de memoria verbal inmediata.

En relación a las diferencias encontradas entre grupos de edad (50-64 y mayores de 65 años), se encontró una mayor heterogeneidad en la submuestra de personas de mediana edad, en relación al número de trayectorias y a las diferentes tasas de deterioro cognitivo a lo largo del seguimiento. Por el contrario, las personas mayores de 65 años, tanto en memoria verbal inmediata y diferida, presentaron tan sólo trayectorias con deterioro cognitivo caracterizadas por puntuaciones menores en la línea base. Este fenómeno puede justificarse puesto que es a partir de los 60 años cuando es más probable que se produzca el deterioro cognitivo (152).

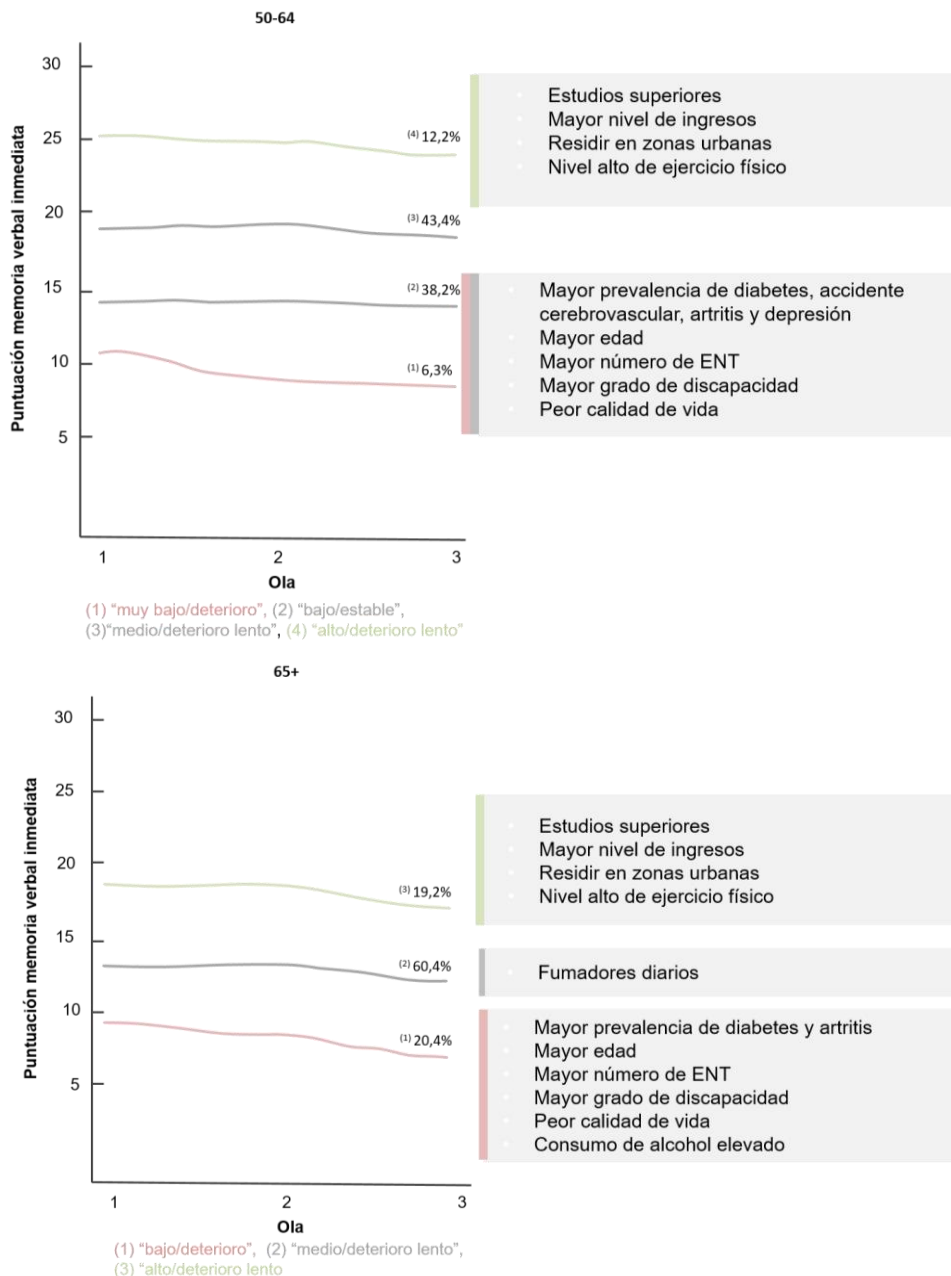
4.2.2 Variables asociadas a las trayectorias de cognición

La comparación de las clases latentes en cuanto a su asociación con las variables sociodemográficas, clínicas y de estilos de vida sugiere heterogeneidad entre las trayectorias identificadas (Figuras 13 y 14). Además, se hallaron resultados similares entre ambos grupos de edad (50-64 y mayores de 65).

En general, aquellas personas clasificadas en trayectorias con puntuaciones bajas en la línea base y con trayectorias descendientes, eran personas de mayor edad, comparados con aquellos con puntuaciones más altas en las pruebas cognitivas. Del mismo modo, entre los individuos con mejor cognición, se encontró una mayor proporción de personas con estudios superiores. Estos resultados sugieren que el nivel educativo estaría asociado a unos mejores niveles previos de cognición, de modo que un mayor nivel educativo podría contribuir a una mayor reserva cognitiva, compensando la neuropatología cerebral y retrasando la aparición de los síntomas clínicos (153). Asimismo, un mayor nivel de ingresos podría estar relacionado con ocupaciones más demandantes desde el punto de vista cognitivo, así como un mejor acceso a los servicios de salud, también influenciado por el hecho de residir en una zona urbana, teniendo todo ello un efecto positivo en el estado cognitivo (154).

Figura 13

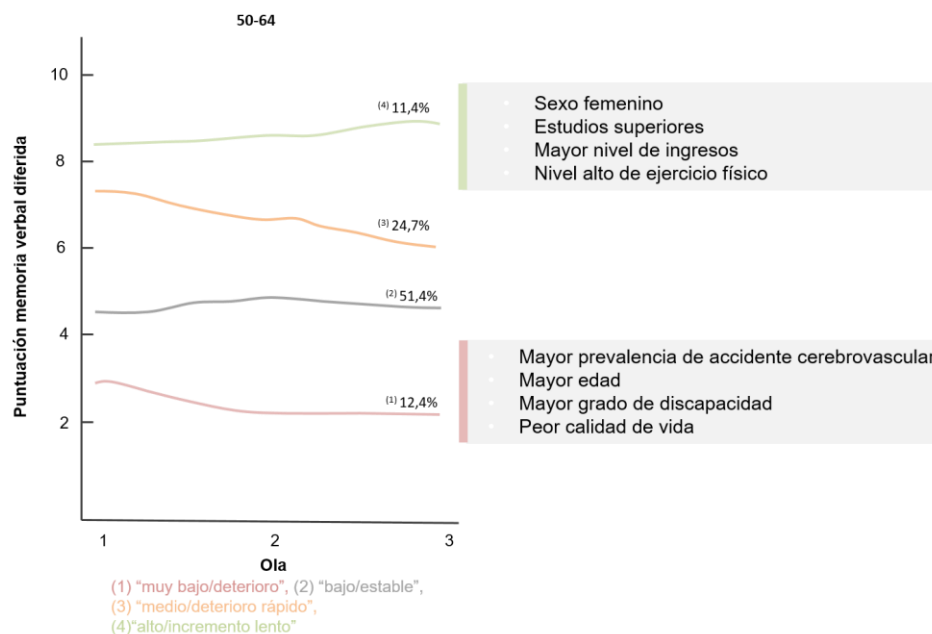
Trayectorias de memoria verbal inmediata y variables asociadas en dos grupos de edad (50-64 y mayores de 65 años)

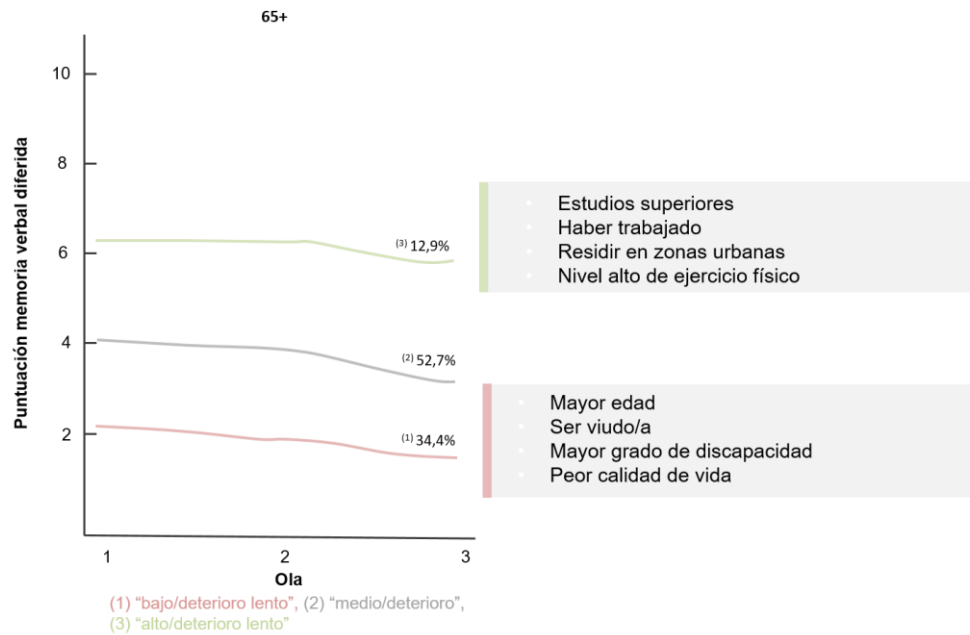


En cuanto a los perfiles clínicos identificados, se encontró que en la submuestra de personas de mediana edad, la trayectoria “muy bajo/deterioro” presentó un mayor número de ENT comparada con las demás trayectorias. Así pues, la presencia de MM parece estar asociada a peores resultados en cognición y a un deterioro más marcado. Del mismo modo, las enfermedades metabólicas y cardiovasculares, como la diabetes y el accidente cerebrovascular, estuvieron asociadas con las trayectorias “muy bajo/deterioro” y “bajo/estable”, en la submuestra de personas de 50 a 64 años en ambas medidas de memoria verbal. Los individuos clasificados dentro de esas trayectorias mostraron una prevalencia mayor de esas ENT, las cuales están causalmente relacionadas con la pérdida neuronal y asociadas al deterioro cognitivo (155,156). En cambio, sólo la diabetes permaneció significativamente asociada con la memoria verbal inmediata en la muestra de personas mayores, mientras ninguna de las ENT analizadas estuvo asociada con la memoria verbal diferida en esta submuestra. Estos hallazgos coinciden con la literatura mostrando que las enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares están asociados al deterioro cognitivo durante la mediana edad (157,158). La presencia de artritis también estuvo asociada a trayectorias donde se observó cierto grado de deterioro en la medida de memoria verbal inmediata, en ambos grupos de edad. Una posible explicación, defendida por algunos autores, es que las enfermedades cardiovasculares aumentan el riesgo de padecer artritis y que estas condiciones podrían actuar de forma sinérgica acelerando el deterioro cognitivo (66,159). Paradójicamente, en nuestro estudio, la depresión sólo estuvo asociada a la memoria verbal inmediata en la submuestra de 50-64 años. La razón por la cual esta asociación no se encontró en memoria verbal diferida pero sí en memoria verbal inmediata, podría ser por la afectación de los procesos atencionales en personas con depresión, los cuales están relacionados con la memoria a corto plazo (160). Asimismo, esta asociación tampoco se encontró en la submuestra de mayores, lo que podría sugerir que a mayores edades otros factores podrían estar incidiendo en el estado cognitivo de las personas.

Figura 14

Trayectorias de memoria verbal diferida y variables asociadas en dos grupos de edad (50-64 y mayores de 65 años)





En lo referente al estado de salud y los estilos de vida, aquellos con puntuaciones más bajas en ambas pruebas de memoria verbal, presentaron mayor discapacidad y peor calidad de vida. Estos resultados están en consonancia con investigaciones previas que identificaron un mayor grado de dependencia y una peor calidad de vida auto-reportada en personas con DCL (161,162). Es necesario destacar la asociación entre la actividad física y las trayectorias de cognición encontradas. Aquellas personas con rendimientos alto y medio en las pruebas cognitivas, tenían un alto nivel de actividad física. Por el contrario, aquellos con baja actividad física, obtuvieron puntuaciones más bajas en las pruebas de memoria verbal. Estos resultados coinciden con investigaciones previas que analizan el rol de la actividad física en la función cognitiva, sugiriendo que las personas activas tienen una mejor función cognitiva que aquellas más sedentarias (67,163,164). Además, también se han estudiado los efectos protectores de la actividad física en el riesgo de demencia, por lo que parece ser una variable relevante en el estudio del deterioro cognitivo (165). En cambio, los resultados obtenidos en cuanto al consumo de tabaco y alcohol, fueron un tanto paradójicos. Por un lado, la literatura sugiere que las personas fumadoras tienen un mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo (166). En cambio, en la muestra de personas mayores de 65 años, las personas que fumaban en el momento actual fueron aquellas con mejores puntuaciones cognitivas en la línea base y un grado de deterioro más lento, y aquellas clasificadas en la trayectoria "muy bajo/deterioro" fueron las que tuvieron una mayor proporción de personas que nunca habían fumado. Por otro lado, los participantes con mejores puntuaciones en las pruebas cognitivas fueron los que presentaron un mayor consumo de alcohol. Una posible explicación podría ser el efecto del estado de salud en los estilos de vida, de modo que aquellas personas con una alta prevalencia de ENT serían más propensas a dejar de fumar y a reducir el consumo de alcohol por indicación médica con tal de no empeorar su estado de salud.

4.3 Mortalidad en personas con EPOC y asociación con el envejecimiento saludable

4.3.1 Riesgo de mortalidad asociada a EPOC

En los análisis del riesgo de mortalidad en personas diagnosticadas de EPOC, se observó que las personas con EPOC tenían un mayor riesgo de mortalidad en las tres cohortes de nacimiento analizadas (nacidos antes o en 1935, nacidos entre 1936 y 1945, y nacidos después del 1945). Sin embargo, tras ajustar por variables demográficas, económicas, presencia de otras ENT, depresión y trayectorias de envejecimiento saludable, este efecto dejó de ser significativo.

Lo cierto es que el análisis del riesgo de mortalidad en personas con EPOC es bastante complejo, ya que existen muchas variables que pueden intervenir en esta asociación. Investigaciones previas han evaluado la influencia de determinadas variables en el riesgo de mortalidad asociado a EPOC. Una de ellas estuvo basada en *“The National Longitudinal Mortality Study in the United States”*, donde se evaluó la mortalidad por cáncer de pulmón y EPOC incluyendo diversas variables, como características residenciales, estado civil, nivel educativo, seguro médico e ingresos familiares (167). En este estudio descubrieron que las tasas de mortalidad por EPOC eran mayores entre los 65 y los 74 años, entre hombres y en blancos no hispanos (167). Las franjas de edad identificadas, corresponden al periodo temporal en el que encontramos un mayor riesgo de mortalidad en personas con EPOC antes de ajustar por las demás variables, lo que podría sugerir la existencia de un periodo de tiempo de mayor riesgo de mortalidad en estos pacientes. Otra investigación, basada en *“The National Mortality Database of Statistics Canada”*, encontró que la mortalidad por EPOC difería según la edad, el sexo, la cohorte de nacimiento y la provincia de residencia (168). El riesgo de mortalidad atribuido a EPOC disminuyó en ambos sexos en las cohortes de nacimiento nacidas entre 1920 y 1924, mientras que aquellas nacidas entre 1971 y 1983 las ratios de mortalidad se mantuvieron estables (168). Así pues, el hecho de analizar esta asociación teniendo en cuenta diferentes cohortes de nacimiento resulta relevante, ya que algunas tendencias como los patrones de consumo de tabaco o la exposición a determinados tóxicos relacionados con la ocupación, podrían relacionarse con diferentes cohortes y desencadenar en un riesgo diferenciado de EPOC y su mortalidad asociada.

Las diferencias encontradas en cuanto a edad, sexo, cohorte de nacimiento, localización, ingresos del hogar, educación y estado civil en los distintos estudios de mortalidad por EPOC (167-170) confirman la afirmación de que existen múltiples factores implicados en la asociación entre la EPOC y mortalidad. Por este motivo, al realizar los modelos ajustamos por varias variables de acuerdo con la literatura.

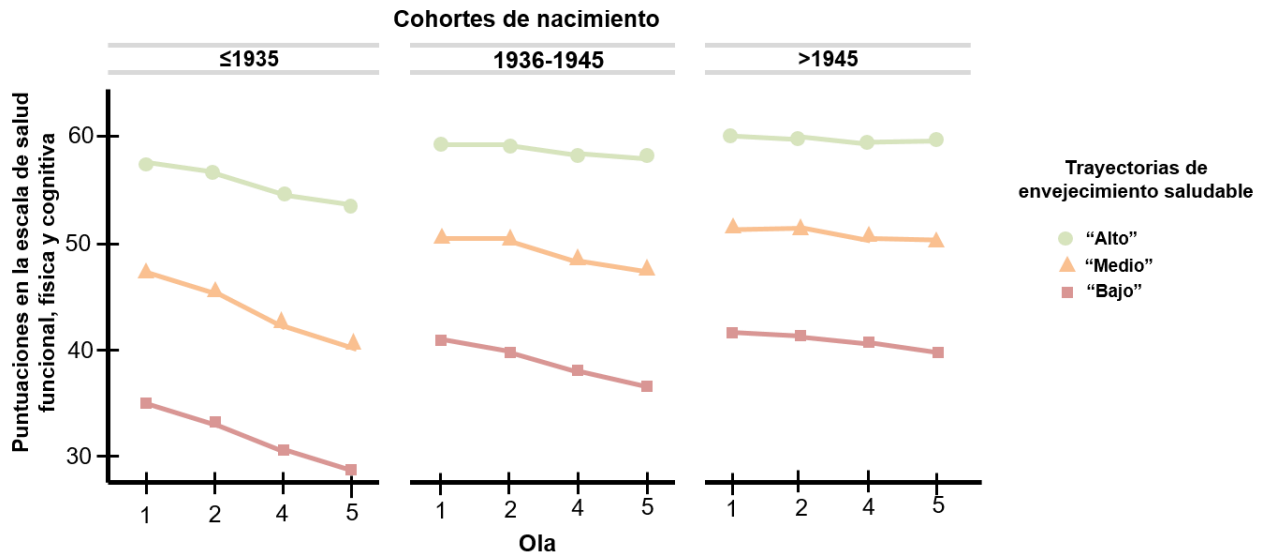
4.3.2 Riesgo de mortalidad según estado de salud funcional, físico y cognitivo

El envejecimiento saludable fue evaluado mediante la escala de salud funcional, física y cognitiva. A partir de sus puntuaciones se identificaron tres trayectorias paralelas de envejecimiento saludable, donde la primera estuvo compuesta por personas con mayores (mejores) puntuaciones y la tercera por personas con menores (peores) puntuaciones. Las trayectorias se nombraron como “alto”, “medio” y “bajo”

envejecimiento saludable (indicando mayor o menor nivel de funcionamiento) y fueron comunes entre las tres cohortes de nacimiento (Figura 15).

Figura 15

Trayectorias de envejecimiento saludable en las diferentes cohortes de nacimiento



En el análisis del riesgo de mortalidad según las trayectorias de envejecimiento saludable, nuestros resultados parecen confirmar que los participantes pertenecientes a las diferentes cohortes de nacimiento, con trayectorias de envejecimiento saludable "bajo" y "medio" (es decir, con peor estado de salud) tenían un mayor riesgo de mortalidad, en comparación con los clasificados en trayectorias de "alto" envejecimiento saludable. A diferencia del riesgo de mortalidad en la EPOC, este efecto se mantuvo tras ajustar por covariables. Sin embargo, en el caso de las trayectorias de envejecimiento saludable "medio" sólo se encontró un efecto significativo en la cohorte de nacimiento de 1936-1945 (constituida por personas de 58 a 70 años). De acuerdo con nuestros resultados, las trayectorias de envejecimiento saludable con "bajo" nivel de funcionamiento, parecen discriminar mejor un peor estado de salud y predecir la mortalidad, incluso teniendo en cuenta otras variables que podrían estar implicadas en esta asociación.

Algunos estudios previos han analizado la asociación entre el envejecimiento saludable y la mortalidad, aunque utilizando indicadores diferentes (171,172). En una cohorte basada en la población del sur de Brasil, los investigadores diferenciaron entre el envejecimiento normal y el envejecimiento con éxito (definido como un estado de salud muy bueno, una ausencia total de discapacidades funcionales y cambios de humor, y ningún deterioro cognitivo) (171). Detectaron que los que envejecían con éxito tenían una tasa de mortalidad más baja, y que los que envejecían con normalidad tenían un mayor riesgo de mortalidad (171). Estos resultados podrían extrapolarse a nuestras trayectorias de envejecimiento saludable con funcionamiento "bajo" y "alto", siendo la última el equivalente al "envejecimiento con éxito". En otro estudio se utilizó el *Healthy Ageing Index* (HAI) como medida resumida del envejecimiento fisiológico, compuesto por marcadores de la función

cardiovascular, pulmonar, cognitiva, metabólica y renal (172). En ese estudio, las puntuaciones del HAI tenían una tendencia a aumentar con la edad (lo que significa un peor envejecimiento saludable) y predijeron la mortalidad a partir de un punto de tiempo determinado (172).

Estos resultados sugieren que las medidas compuestas de envejecimiento parecen ser herramientas útiles para predecir la mortalidad e identificar a los individuos con mayor riesgo. En nuestro caso, la escala de salud funcional, física y cognitiva supone una ventaja, pues además de capturar la capacidad funcional de la persona es una medida armonizada que permite la comparación entre estudios y poblaciones.

4.3.3 Asociación entre la escala de salud funcional, física y cognitiva y el riesgo de mortalidad en personas con EPOC

Además de analizar el riesgo de mortalidad en la EPOC y en las diferentes trayectorias de envejecimiento saludable, se estudió la interacción de ambas variables y su efecto en el riesgo de mortalidad. Los resultados obtenidos mostraron que la interacción entre la EPOC y las trayectorias de envejecimiento saludable en los modelos sobre el riesgo de mortalidad sólo era significativa en los participantes de mayor edad (es decir, los nacidos antes o en 1935). En este caso, las personas con EPOC y una trayectoria de envejecimiento saludable "bajo" tenían más probabilidades de morir a la edad de 75 años y de 81 a 87, en comparación con las personas con EPOC y trayectorias de envejecimiento saludable "medio" o "alto".

Estos resultados serían comprensibles, ya que la escala de envejecimiento saludable abarca diversos dominios (vitalidad, habilidades sensoriales, movilidad, cognición y AVD/AIVD) que podrían verse afectados en estos pacientes a medida que los síntomas de la EPOC empeoran (88,89,138,173). El hecho de que estos resultados se encontraran sólo en la submuestra de mayor edad podría estar relacionado con el curso de la enfermedad, ya que la EPOC es una enfermedad progresiva y las exacerbaciones y hospitalizaciones son especialmente frecuentes entre los individuos de mayor edad (174).

Los resultados encontrados apuntan a espacios temporales en los que los pacientes con EPOC de mayor edad con una trayectoria de envejecimiento saludable "bajo" tienen un mayor riesgo de mortalidad. Así pues, nuestros resultados sugieren que debería ponerse especial atención a aquellos pacientes con EPOC y un funcionamiento pobre de edades comprendidas entre los 75 años y de 81 a 87 años.

4.3.4 Variables asociadas al riesgo de mortalidad

Además del riesgo asociado a la EPOC y a las trayectorias de envejecimiento saludable, se incluyeron variables demográficas, económicas, presencia de otras ENT y depresión, de las que se analizó el riesgo de mortalidad en las diferentes cohortes de nacimiento y consideramos como factores de riesgo y protección en la mortalidad.

Por un lado, los hombres presentaron un mayor riesgo de mortalidad. Las diferencias de género en relación a la mortalidad son un fenómeno relevante al que todavía no se ha encontrado una respuesta clara. Se trata de algo paradójico, pues las mujeres

suelen tener una mayor esperanza de vida, aunque con un peor estado de salud y una mayor prevalencia de MM. Por ello, investigaciones previas han analizado las diferencias en el riesgo de mortalidad entre géneros, sugiriendo la influencia de factores biológicos, sociales, psicológicos y comportamentales en esta asociación (175,176). Entre estos factores de riesgo se destaca una mayor tendencia en los hombres para llevar a cabo conductas perjudiciales para la salud, como el consumo de tabaco, de alcohol y una dieta inadecuada (175). Asimismo, en las mujeres, la mayor búsqueda de atención médica y de hábitos de autocuidado, podrían contribuir a una mejor detección de condiciones médicas y retrasar la mortalidad (176).

En relación a la presencia de otras ENT, encontramos que ENT como la diabetes, la hipertensión arterial, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, los cuales son comorbilidades comunes en los pacientes con EPOC (138,177-179), estuvieron asociadas con un mayor riesgo de mortalidad en la cohorte de nacimiento compuesta por personas de mayor edad (nacidos antes o en 1935). Estos resultados no se encontraron en las cohortes de nacimiento compuestas por personas más jóvenes (nacidos entre 1936 y 1945, y nacidos después del 1945). La razón podría ser debido a la menor prevalencia de estas ENT y MM en estos grupos de edad, a diferencia de la cohorte de nacimiento compuesta por personas más mayores, donde la prevalencia de estas enfermedades es mayor (180).

En cuanto a la asociación del consumo de tabaco y el riesgo de mortalidad, encontramos que haber fumado alguna vez en la vida estuvo relacionado con un mayor riesgo de mortalidad en las cohortes de nacimiento de mayor edad (nacidos antes o en 1935, y nacidos entre 1936 y 1945). La razón por la que este efecto no se encontró en la cohorte de nacimiento más joven podría deberse a que los efectos nocivos del consumo de tabaco no se manifiestan a edades más tempranas, sino en edades más avanzadas en las que su consumo puede ser generalizado a lo largo del tiempo, aumentando el riesgo de mortalidad vinculado al tabaquismo (181).

En el caso de la depresión, se identificó como factor de riesgo de mortalidad en las tres cohortes de nacimiento, apoyando investigaciones anteriores sobre la asociación entre los síntomas depresivos y el riesgo de mortalidad en la población general (182). Esta relación podría explicarse por una menor adherencia a los tratamientos y al autocuidado en los pacientes con depresión, así como por la desregulación de las vías biológicas del estrés (hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y activación crónica del sistema nervioso somático) (183).

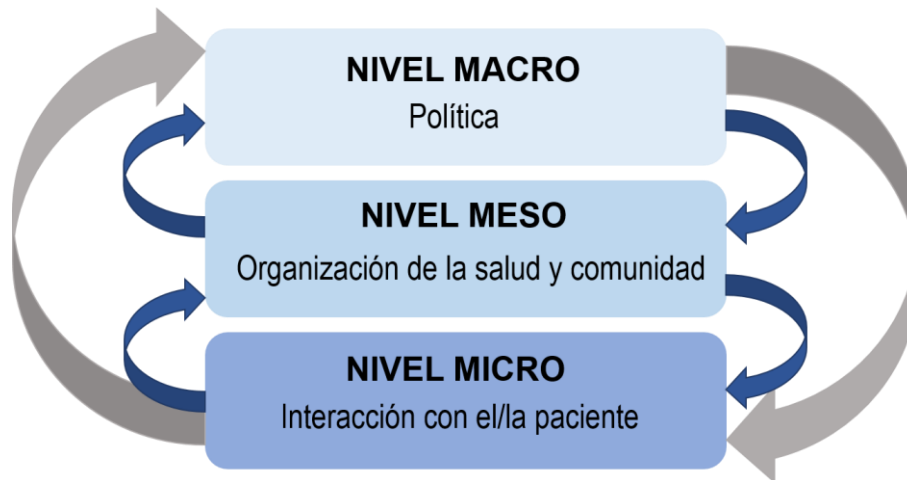
También se identificaron algunos factores de protección para la mortalidad. En general, un mayor nivel de ingresos estuvo asociado con un menor riesgo de mortalidad. Estos resultados son consistentes con estudios previos, en los que se argumenta que una mayor riqueza o nivel de ingresos están asociados con un mejor acceso a los servicios de salud, reduciendo así el riesgo de mortalidad (184).

Por último, la práctica de actividad física vigorosa fue un factor protector de la mortalidad. Esta relación ha sido examinada en varios estudios, confirmando una reducción del riesgo de mortalidad en aquellos individuos que son físicamente activos (185,186). En el caso de la EPOC, el fomento y el mantenimiento de la actividad física en las primeras fases de la EPOC está asociado a un mejor pronóstico y a una disminución del riesgo de mortalidad (187).

4.4 Implicaciones de los resultados de la tesis doctoral

El incremento global en la incidencia de ENT y la MM, propiciado por el aumento en la esperanza de vida y los cambios en los estilos de vida, está conllevando una enorme carga para las personas que las padecen, sus familias y la sociedad en general (1). Las personas con MM tienen mayor riesgo de muerte prematura (188), mayor número de hospitalizaciones y estancias más largas en el hospital, así como mayor frecuencia en visitas a médicos especialistas (189). Además, se estima que la MM supone el 65% del gasto sanitario en los PIA, dada la gran utilización de los recursos sanitarios en las personas con ENT co-ocurrentes (190). Asimismo, la atención médica suele estar basada en enfermedades individuales, cuando las necesidades del paciente con MM suelen ser más complejas. Al aumentar el número de enfermedades, lo hace el número de especialistas al que el paciente acude. Como consecuencia la persona se enfrenta a múltiples indicaciones y tratamientos, no siempre compatibles entre sí, lo que podría desencadenar en una baja adherencia a los tratamientos, efectos secundarios, mayor morbilidad, peor nivel de funcionamiento y una peor calidad de vida (191,192).

Por tanto, nos encontramos frente a una problemática ineludible a la que es necesario hacer frente a diferentes niveles (Figura 16). Para ello se requiere trabajar en los niveles micro, meso y macro de la atención de la salud, es decir, al nivel de interacción del paciente, el nivel de organización y comunidad de atención a la salud, y el nivel de políticas, respectivamente (7,20). Para una mejora en la atención a las personas con enfermedades crónicas, es necesario, por un lado, una mayor atención a los comportamientos de los pacientes y al sistema de comunicación con los trabajadores de la salud. La atención prestada debe ir orientada de acuerdo a la evidencia científica y a las guías de práctica clínica. Por otro lado, las organizaciones de atención médica son las encargadas de optimizar los servicios, mejorar las habilidades de los trabajadores de la salud, trabajar en la prevención y establecer metodologías de trabajo. Finalmente, los gobiernos deben tomar decisiones informadas y establecer estándares de calidad para la atención médica (6,7,20). Así pues, los encargados de la creación de políticas de salud y los proveedores de servicios necesitan evidencia científica de calidad en la que basar sus decisiones y actuaciones con tal de hacer frente al enorme reto que supone el envejecimiento de la población (193).

Figura 16*Niveles macro, meso y micro de los sistemas de salud*

Fuente. Adaptado de *Global Report: Innovative Care for Chronic Conditions*. WHO (2002).

La presente tesis trata de ahondar en algunas lagunas de la literatura de las ENT y la MM, con tal de ofrecer evidencia científica de calidad que resulte en estrategias adecuadas reflejadas en los tres niveles de atención de la salud mencionados.

Nuestro estudio subraya la alta prevalencia de ENT y MM en las diferentes regiones mundiales analizadas, tanto en personas mayores de 65 años como en personas de mediana edad. Aunque con algunas diferencias en las prevalencias de ENT en las distintas regiones, la agrupación de las ENT en patrones de MM fue la misma en los PIA y PIBM estudiados. Asimismo, nuestros resultados apoyan la afirmación de que la MM puede ser concordante o discordante (1). Encontramos que algunas enfermedades que comparten una etiología común, fueron clasificadas en la clase "C-M", mientras que enfermedades que no comparten una etiología (discordante) conformaron la clase "R-M-A", compuesta por enfermedades respiratorias, de las articulaciones y depresión. En este caso, la agrupación de enfermedades podría ser atribuible a la exposición a factores de riesgo sociodemográficos y estilos de vida (1). Los patrones de MM identificados, comunes entre grupos de edad y regiones, además de consistentes con los reportados en la bibliografía (35,118,120,194), podrían ser útiles para orientar actuaciones sanitarias de acuerdo a perfiles de pacientes basados en las agrupaciones de ENT identificadas. Es decir, en lugar de prestar una atención médica basada en ENT aisladas o vertical, cambiar a un paradigma horizontal de la MM en el que se tengan en cuenta las ENT co-ocurrentes que se dan con mayor probabilidad (193). Además, los servicios de salud necesitan ser reorganizados para proporcionar una atención focalizada en el paciente, una mejor coordinación dentro de los servicios que haga eficaz el trabajo interdisciplinar, y un mayor soporte para la educación en salud del paciente. Dentro de estas mejoras en la atención al paciente con múltiples condiciones de salud, debería ser incluida la evaluación de la capacidad funcional de la persona, considerando la capacidad intrínseca del individuo, es decir, sus capacidades físicas y mentales, y las facilidades y limitaciones del entorno, como el acceso a medicación, soporte y barreras funcionales.

A la vez, los resultados de esta tesis señalan aquellos factores no modificables y modificables asociados a la presencia de MM y a una mayor tasa de deterioro cognitivo. En relación a los factores no modificables, encontramos que ser mujer, tener mayor edad, ser divorciado/a o viudo/a, tener un menor nivel educativo y un nivel de ingresos bajo, estuvo asociado con una prevalencia más alta de ENT, MM y un peor desempeño y más marcado deterioro cognitivo. A pesar de que estos factores no son de carácter modificable, conocer su asociación puede ayudar a centrar la atención en colectivos con mayor vulnerabilidad y riesgo de morbilidad, con tal de prevenir la aparición de ENT y/o atenuar su impacto en la calidad de vida y nivel de funcionamiento. En cuanto a los resultados sobre los factores de riesgo modificables, hallamos resultados dispares en la asociación con el consumo de tabaco, aunque consistentes en la práctica de ejercicio físico como elemento protector para sufrir MM, el deterioro cognitivo y el riesgo de mortalidad. Puesto que la atención en estos factores supondría la prevención de la MM, su estudio y consiguientes resultados ayudarían al planteamiento de políticas sanitarias. Asimismo, un enfoque de alfabetización en salud permitiría a las personas ser agentes activos en su cuidado y desenvolverse de forma óptima dentro de los sistemas de salud (195). En este caso, en los últimos años se ha estado potenciando el uso de telemedicina o tele-salud (196), así como un incremento de aplicaciones móviles destinadas a la mejora de la salud física y mental de las personas, promoviendo estilos de vida más saludables.

Cabe destacar la presencia de los trastornos mentales como la depresión, en las clases latentes de MM, en las trayectorias cognitivas con peor desempeño y en el riesgo de mortalidad en personas con EPOC. Nuestros resultados ponen de manifiesto la interrelación entre ENT físicas y mentales, y el impacto que suponen en la salud y funcionamiento de quienes las padecen. Por tanto, sería primordial la atención psicológica enmarcada dentro de la atención prestada a los pacientes con ENT, es decir una mayor atención a la psicología de la salud. De este modo se podría dar soporte emocional a quienes son diagnosticados de ENT, fortaleciendo el seguimiento de las pautas médicas, la adherencia al o los tratamiento/s y evitando la complicación de las condiciones de salud, que habrían desencadenado en mayores visitas médicas, ingresos hospitalarios indeseados, y en definitiva, mayor gasto sanitario.

Las actuaciones propuestas, basadas en los resultados obtenidos, incidirían en la calidad de vida y en la salud funcional, física y cognitiva de las personas, dada la gran carga que suponen las ENT y la MM (197). Este enfoque de prevención de la MM estaría en consonancia con el concepto de envejecimiento saludable y al enfoque interdisciplinar de la MM fuertemente centrado en los determinantes de la salud (198). Por tanto, necesitamos desconectar la idea de la MM como una consecuencia inevitable del envejecimiento de la población, y tomar acciones en los tres niveles de atención en la salud con tal de hacer frente a esta problemática de índole internacional.

4.5 Fortalezas y limitaciones

La mayor fortaleza de esta tesis es que está basada, principalmente, en una gran base de datos armonizada, compuesta por países de diferentes regiones mundiales, resultando en un gran tamaño muestral. Como consecuencia, se ha podido comparar la prevalencia de distintas ENT y los patrones de MM, entre regiones con diferentes niveles de ingresos, minimizando los sesgos derivados de la diferente medición de variables entre estudios. Tal y como se ha referido con anterioridad, todas las variables que forman parte de la base de datos armonizada del proyecto ATHLOS, han pasado por un proceso de armonización retrospectiva y por continuos controles de calidad que aseguran la comparabilidad de los datos.

El haber realizado comparaciones entre regiones, concretamente entre los PIBM y los PIA, es de especial interés puesto que gran parte de los estudios realizados sobre MM, se han centrado en PIA (49,53,199,200). Dado el incremento masivo global de la MM, el estudio de la MM es relevante tanto en los PIA como en los PIBM, pero especialmente en el último caso, donde el impacto de estos cambios está siendo más pronunciado.

Por otro lado, la mayoría de estudios que han investigado la prevalencia de MM, se han centrado en personas entre 60 o 65 años, sugiriendo que hay una fuerte asociación entre mayor edad y presencia de MM (201,202). Sin embargo, las investigaciones sobre personas más jóvenes son más bien escasas. Por este motivo, el haber realizado los análisis teniendo en consideración dos grupos de edad: 50-64 y 65+, ha permitido no sólo confirmar que las personas mayores tienen mayor prevalencia de MM, sino que en las personas de mediana edad, la MM también es común. Esto es relevante de cara a la creación de políticas sanitarias que posibiliten la prevención de determinadas enfermedades crónicas, para frenar la incidencia de MM y las múltiples consecuencias de ésta.

Relacionado con los grupos de edad, cabe señalar que en el tercer artículo que constituye la tesis, se ejecutaron los análisis en tres cohortes de nacimiento (nacidos antes o en 1935, nacidos entre 1936 y 1945, y nacidos después del 1945) para determinar el riesgo de mortalidad. Esto es remarcable ya que se ha visto que existen diferencias en cuanto a determinados factores de riesgo como el consumo de tabaco y la exposición a componentes tóxicos ambientales y ocupacionales, que podrían diferir en diferentes periodos temporales quedando representados en diferentes cohortes de nacimiento (168).

Finalmente, la metodología empleada a la hora de ejecutar los análisis que comprenden esta tesis, supone algunas ventajas, comparada con las técnicas comúnmente utilizadas, como el análisis de clústeres o el análisis de factores en el análisis de los patrones de MM (35). Por ejemplo, en el caso de la identificación de los grupos latentes de MM, la utilización de Análisis de clases latentes (LCA) permite la identificación de grupos o clases latentes en función de un conjunto de ENT. El LCA es útil para describir cómo se agrupan las personas según la presencia/ausencia de determinadas enfermedades y para estudiar las diferencias entre las clases latentes en cuanto a diferentes indicadores.

Sin embargo, la presente tesis tiene una serie de limitaciones que deben ser tenidas en consideración a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, las enfermedades crónicas de salud incluidas en los análisis, se han limitado a aquellas que estaban disponibles en los diferentes estudios. Así pues, otras condiciones tales como cáncer, enfermedad renal y enfermedades neurológicas, no han podido ser evaluadas. Esto puede haber conducido a algunos sesgos, como a un número menor de clases latentes identificadas o incluso a una distinta composición de los patrones de MM. Sin embargo, los resultados obtenidos son comparables con otros estudios realizados sobre la temática que se han presentado durante la discusión general (118,120,203,204).

Relacionado con esto último, la presencia/ausencia de ENT, en todos los estudios incluidos, está basada en medidas auto-reportadas, excepto en el caso de depresión que se basa en medidas estandarizadas. Esto podría suponer un sesgo de medición y repercutir en los resultados. Sin embargo, algunos autores defienden que los diagnósticos auto-reportados constituyen un método para la medición de ENT en estudios poblacionales sobre MM (205).

De cara a investigación futura, consideramos relevante el estudio en profundidad de algunos aspectos relacionados con el estudio de la MM, que se han evidenciado en el transcurso de esta tesis, a partir de los resultados obtenidos. En primer lugar, sería conveniente estudiar longitudinalmente los patrones de MM. Esto permitiría conocer la direccionalidad entre la MM y los factores de riesgo potenciales y establecer relaciones de causalidad (1). A su vez, analizar si los patrones de MM identificados, se mantienen o evolucionan a lo largo del tiempo, serviría predecir el impacto de las agrupaciones de enfermedades en la calidad de vida de las personas e identificar el momento óptimo en el que los programas de prevención e intervención deberían ser aplicados (206). Asimismo, la exploración de posibles efectos de la edad y de cohorte, podrían ser relevantes de cara a la probabilidad de reportar determinadas enfermedades crónicas, y, por ende, resultar en patrones de MM diferentes. En segundo lugar, la inclusión de variables sobre la calidad de la dieta en esta clase de análisis, podría resultar en una mejor comprensión del fenómeno de estudio. Aunque numerosos estudios señalan una relación entre obesidad y MM, pocos estudios se han llevado a cabo sobre la influencia de la nutrición en el riesgo de MM, llegando en muchas ocasiones a resultados poco concluyentes (1). En nuestro caso, el papel de la dieta en la MM no ha sido explorado ya que esta información no se ha recogido en la base de datos armonizada del proyecto ATHLOS. Sin embargo, su rol podría ser analizado empleando las bases de datos originales de algunos de los estudios que sí disponen de esta información.

En tercer lugar, se ha podido ver el gran impacto de la actividad física en la presencia de MM, en el estado cognitivo y en el riesgo de mortalidad de las personas. Consideramos relevante la inclusión de más variables relacionadas con la actividad física y analizar su impacto en el estado de salud en diferentes puntos de la trayectoria vital.

CAPÍTULO 5. Conclusiones

En base a los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. Las ENT analizadas tienden a agruparse en tres clases latentes que son equivalentes en países con diferentes niveles de ingresos (PIA y PIBM). Asimismo, los patrones de MM identificados apoyan la afirmación de que la MM puede ser concordante, como en el caso de la clase “cardio-metabólica (C-M)” (diabetes, hipertensión, infarto de miocardio - angina de pecho y accidente cerebrovascular); o discordante, como en la clase “respiratoria-mental-articular (R-M-A)” (trastornos de las articulaciones, asma, EPOC y depresión). Los sistemas de salud deberían contemplar la detección de estas agrupaciones de ENT y adaptar el manejo a estos perfiles de pacientes.
2. Las mujeres presentan una mayor probabilidad de ser clasificadas en los patrones de MM (C-M y R-M-A), en comparación con los hombres, indicando un mayor riesgo de MM.
3. El patrón de MM en el que se observan prevalencias más bajas de ENT (la clase “sana”), se caracteriza por un mayor nivel educativo y de ingresos, así como la práctica de ejercicio físico vigoroso.
4. Existen diferentes trayectorias de cognición de acuerdo a las puntuaciones en memoria verbal inmediata y diferida. Por un lado, una gran proporción de individuos mantienen una trayectoria estable o un deterioro lento. Por otro lado, una proporción más pequeña, compuesta por personas con puntuaciones bajas en las pruebas cognitivas en la línea base tienen más probabilidades de tener un deterioro más rápido. Por tanto, las actuaciones deberían enfocarse en aquellas personas con un mayor riesgo de deterioro con tal de prevenir o retrasar el deterioro cognitivo.
5. Las trayectorias de memoria verbal caracterizadas por un peor desempeño cognitivo parecen estar asociadas con un mayor número de ENT, así como prevalencias más altas de enfermedades cardiovasculares. En el caso de la depresión, esta asociación sólo está presente en personas de mediana edad (50-64).
6. Tener estudios superiores y un mayor nivel de ingresos está asociado a un mejor funcionamiento cognitivo previo y una menor tasa de deterioro a lo largo del tiempo.
7. La práctica de ejercicio físico vigoroso está relacionada con un mejor funcionamiento cognitivo, es decir, un mejor desempeño inicial y a trayectorias de cognición más estables.
8. El riesgo de mortalidad en personas con EPOC es equivalente al de las personas sin EPOC una vez se ha ajustado por otras variables de confusión, por lo que es necesario evaluar el efecto de otros factores demográficos, económicos, presencia de otras ENT y nivel de funcionamiento en esta asociación.

9. Las puntuaciones en la escala de salud funcional, física y cognitiva, en forma de trayectorias de envejecimiento saludable, predicen el riesgo de mortalidad. Aquellas personas con menores puntuaciones (trayectoria de funcionamiento “bajo”) tienen un mayor riesgo de mortalidad comparadas con aquellas personas con puntuaciones más elevadas (trayectoria de funcionamiento “alto”), las cuales presentan un menor riesgo de mortalidad.
10. La asociación entre el diagnóstico de EPOC y las trayectorias de envejecimiento saludable en el riesgo de mortalidad, solo es significativa en los participantes de mayor edad (nacidos antes o en 1935). Los individuos con EPOC y una trayectoria de funcionamiento “bajo” presentan un mayor riesgo de mortalidad, en comparación con las personas con EPOC y trayectorias de funcionamiento “medio” y “alto”.

Referencias bibliográficas

1. The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: a priority for global health research [Internet]. London: Science AoM; 2018. Available from: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577>
2. World Health Organization. Ageing and Health [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
3. United Nations D of E and SA. World Population Ageing 2017 - Highlights. 2017.
4. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Q.* 2005;83(4):731-57.
5. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2019: Highlights [Internet]. New York; 2019 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
6. Bloom DE, Chen S, Kuhn M, McGovern ME, Oxley L, Prettner K. The economic burden of chronic diseases: Estimates and projections for China, Japan, and South Korea. *J Econ Ageing.* 2018;17:1-13.
7. World Health Organization. Innovative care for chronic conditions: building blocks for action. Geneva, Switzerland; 2002.
8. Hajat C, Stein E. The global burden of multiple chronic conditions: a narrative review. *Prev Med Reports.* 2018 Dec 1;12:284-93.
9. Jäckle R, Himmler O. Health and wages: panel data estimates considering selection and endogeneity. *J Hum Resour [Internet].* 2010 [cited 2020 Sep 3];45(2):364-406. Available from: <https://www.jstor.org/stable/25703460>
10. Jones AM, Rice N, Roberts J. Sick of work or too sick to work? Evidence on self-reported health shocks and early retirement from the BHIPS. *Econ Model.* 2010 Jul 1;27(4):866-80.
11. López-Casasnovas G, Rivera B, Currais L. Health and economic growth: findings and policy implications. The MIT Press; 2007.
12. Marengoni A, Roso-Llorach A, Vetrano DL, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, Violán C, et al. Patterns of multimorbidity in a population-based cohort of older people: sociodemographic, lifestyle, clinical, and functional differences. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci [Internet].* 2020 Mar 9 [cited 2020 Aug 12];75(4):798-805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125398/>
13. World Health Organization. World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2020 Sep 4]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/
14. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare [Internet]. GBD Compare. Seattle, WA; 2018 [cited 2020 Sep 12]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
15. Arokiasamy P, Kowal P, Capistrant BD, Gildner TE, Thiele E, Biritwum RB, et

- al. Chronic noncommunicable diseases in 6 low- and middle-income countries: Findings from wave 1 of the World Health Organization's Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *Am J Epidemiol*. 2017;185(6):414-28.
16. Samb B, Desai N, Nishtar S, Mendis S, Bekedam H, Wright A, et al. Prevention and management of chronic disease: a litmus test for health-systems strengthening in low-income and middle-income countries. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9754):1785-97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61353-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61353-0)
 17. Remais J V, Zeng G, Li G, Tian L, Engelgau MM. Convergence of non-communicable and infectious diseases in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):221-7.
 18. Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: how should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev*. 2010;32:451-74.
 19. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357-63.
 20. World Health Organization. Multimorbidity Technical Series on Safer Primary Care Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 13]. Available from: https://www.who.int/patientsafety/topics/primary-care/technical_series/en/
 21. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Aug 5];10(4):430-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402176/>
 22. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med* [Internet]. 2012;10(2):134-41. Available from: <https://www.samsungrecycle.co.uk/>
 23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2020 Aug 5];40(5):373-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
 24. Starfield B, Weiner J, Mumford L, Steinwachs D. Ambulatory care groups: a categorization of diagnoses for research and management. *Health Serv Res* [Internet]. 1991 Apr [cited 2020 Aug 5];26(1):53-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1901841>
 25. Linn B, Linn M, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1968 [cited 2020 Aug 5];16(5):622-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646906/>
 26. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* [Internet]. 1992 [cited 2020 Aug 5];41(3):237-48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1594710/>

27. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* [Internet]. 1974 [cited 2020 Aug 5];27(7-8):387-404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4436428/>
28. Goodell S, Druss B, Walker E. Mental disorders and medical comorbidity [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 4]. Available from: <https://www.rwjf.org/en/library/research/2011/02/mental-disorders-and-medical-comorbidity.html>
29. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2019 Sep 4];72(4):334-241. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
30. Druss BG, Walker ER. Mental disorders and medical comorbidity. The Synthesis project. Research synthesis report. Robert Wood Johnson Foundation; 2011. p. 1-26.
31. Wong A, Boshuizen HC, Schellevis FG, Kommer GJ, Polder JJ. Longitudinal administrative data can be used to examine multimorbidity, provided false discoveries are controlled for. *J Clin Epidemiol*. 2011 Oct 1;64(10):1109-17.
32. Buja A, Claus M, Perin L, Rivera M, Corti MC, Avossa F, et al. Multimorbidity patterns in high-need, high-cost elderly patients. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208875.
33. Islam MM, Valderas JM, Yen L, Dawda P, Jowsey T, McRae IS. Multimorbidity and comorbidity of chronic diseases among the senior Australians: prevalence and patterns. *PLoS One*. 2014;9(1):e83783.
34. Björkelund C, Maun A, Murante A, Hoffman K, Maeseneer J De, Farkas-Pall Z. Impact of continuity on quality of primary care: from the perspective of citizens' preferences and multimorbidity - position paper of the European Forum for Primary Care. *Qual Prim Care* [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 10];21(3):194-204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23968271/>
35. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254-66.
36. Ng SK, Tawiah R, Sawyer M, Scuffham P. Patterns of multimorbid health conditions: a systematic review of analytical methods and comparison analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Aug 24];47(5):1687-704. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/47/5/1687/5054718>
37. Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, López-Jimenez T, Pons-Vigués M, Foguet-Boreu Q, Muñoz MA, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(16):1-11.
38. Abebe F, Schneider M, Asrat B, Ambaw F. Multimorbidity of chronic non-communicable diseases in low- and middle-income countries: A scoping review. *J Comorbidity* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Oct 21];10:2235042X2096191. Available from:

- <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2235042X20961919>
39. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. Scuteri A, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Jul 21 [cited 2020 Nov 2];9(7):e102149. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0102149>
 40. Agur K, McLean G, Hunt K, Guthrie B, Mercer SW. How does sex influence multimorbidity? Secondary analysis of a large nationally representative dataset. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2016 Mar 31 [cited 2020 Nov 2];13(4):391. Available from: </pmc/articles/PMC4847053/?report=abstract>
 41. Alimohammadian M, Majidi A, Yaseri M, Ahmadi B, Islami F, Derakhshan M, et al. Multimorbidity as an important issue among women: Results of a gender difference investigation in a large population-based cross-sectional study in West Asia. BMJ Open [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Nov 2];7(5):13548. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013548>
 42. Kalgotra P, Sharda R, Croff JM. Examining multimorbidity differences across racial groups: a network analysis of electronic medical records. Sci Rep [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Nov 2];10(13538):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70470-8>
 43. Quiñones AR, Botosaneanu A, Markwardt S, Nagel CL, Newsom JT, Dorr DA, et al. Racial/ethnic differences in multimorbidity development and chronic disease accumulation for middle-aged adults. PLoS One [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Nov 2];14(6):e0218462. Available from: </pmc/articles/PMC6576751/?report=abstract>
 44. Pathirana TI, Jackson CA. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. Aust N Z J Public Health [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Nov 2];42(2):186–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442409/>
 45. Taylor AW, Price K, Gill TK, Adams R, Pilkington R, Carrangis N, et al. Multimorbidity - Not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. BMC Public Health. 2010;10(718):1–10.
 46. Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. Fam Pract [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Nov 3];31(1):38–43. Available from: </pmc/articles/PMC3902211/?report=abstract>
 47. Fortin M, Haggerty J, Almirall J, Bouhali T, Sasseville M, Lemieux M. Lifestyle factors and multimorbidity: a cross sectional study. BMC Public Health [Internet]. 2014 Jul 5 [cited 2020 Nov 3];14(686):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24996220/>
 48. Wikström K, Lindström J, Harald K, Peltonen M, Laatikainen T. Clinical and lifestyle-related risk factors for incident multimorbidity: 10-year follow-up of Finnish population-based cohorts 1982-2012. Eur J Intern Med [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Nov 2];26(3):211–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747490/>
 49. Arokiasamy P, Uttamacharya U, Jain K, Biritwum RB, Yawson AE, Wu F, et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and

- middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? *BMC Med.* 2015;13(178):1–16.
50. Dhalwani NN, Zaccardi F, O'Donovan G, Carter P, Hamer M, Yates T, et al. Association between lifestyle factors and the incidence of multimorbidity in an older English population. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(4):528–34.
 51. Mini GK, Thankappan KR. Pattern, correlates and implications of non-communicable disease multimorbidity among older adults in selected Indian states: a cross-sectional study. *BMJ Open [Internet].* 2017 Mar 1 [cited 2020 Nov 3];7(3):e013529. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
 52. Cimarras-Otal C, Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Arjol-Serrano JL, et al. Association between physical activity, multimorbidity, self-rated health and functional limitation in the Spanish population. *BMC Public Health [Internet].* 2014 Dec 17 [cited 2020 Nov 3];14(1170):1–10. Available from: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-1170>
 53. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, Rosenbaum S, Schuch FB, Mugisha J, et al. Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low- and middle-income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(6):1–13.
 54. Loprinzi PD. Sedentary behavior and medical multimorbidity. *Physiol Behav.* 2015 Nov 1;151:395–7.
 55. Ruel G, Shi Z, Zhen S, Zuo H, Kröger E, Sirois C, et al. Association between nutrition and the evolution of multimorbidity: the importance of fruits and vegetables and whole grain products. *Clin Nutr.* 2014;33(3):513–20.
 56. Sarkar C, Webster C, Gallacher J. Association between adiposity outcomes and residential density: a full-data, cross-sectional analysis of 419 562 UK Biobank adult participants. *Lancet Planet Heal [Internet].* 2017 Oct 1 [cited 2020 Nov 3];1(7):e277–88. Available from: www.thelancet.com/
 57. Angkurawaranon C, Wattanatchariya N, Doyle P, Nitsch D. Urbanization and non-communicable disease mortality in Thailand: An ecological correlation study. *Trop Med Int Heal [Internet].* 2013 Feb [cited 2020 Nov 3];18(2):130–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23279597/>
 58. World Health Organization. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva; 2020 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/whs-2020-visual-summary>
 59. World Health Organization. Dementia [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
 60. Alzheimer's Disease International, Anders Wimo, Gemma-Claire Ali, Maëlen Guerchet, Martin Prince, Matthew Prina Y-TW. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. London, England; 2015. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>

61. Alzheimer's Disease International. Dementia statistics [Internet]. 2019. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/statistics>
62. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214–28.
63. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14(643):1–33.
64. Black SA, Rush RD. Cognitive and Functional Decline in Adults Aged 75 and Older. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1978–86.
65. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115(4):427–36.
66. Vassilaki M, Aakre JA, Cha RH, Kremers WK, St. Sauver JL, Mielke MM, et al. Multimorbidity and risk of mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Aug 1];63(9):1783–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311270>
67. Loprinzi PD. Multimorbidity, cognitive function, and physical activity. *Age* [Internet]. 2016 Feb 14 [cited 2019 Aug 1];38(1):8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762965>
68. Koyanagi A, Lara E, Stubbs B, Carvalho AF, Oh H, Stickley A, et al. Chronic physical conditions, multimorbidity, and mild cognitive impairment in low- and middle-income countries. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Aug 1];66(4):721–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29427504>
69. Villarreal AE, Grajales S, Lopez L, Britton GB, Initiative PAR. Cognitive impairment, depression, and cooccurrence of both among the elderly in Panama: differential associations with multimorbidity and functional limitations. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 1];718701:1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26798641>
70. Melis RJF, Marengoni A, Rizzuto D, Teerenstra S, Kivipelto M, Angleman SB, et al. The Influence of multimorbidity on clinical progression of dementia in a population-based cohort. Glymour MM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 30 [cited 2019 Aug 23];8(12):e84014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24386324>
71. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1516–20.
72. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2005 Aug 10 [cited 2020 Sep 21];294(6):716–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091574/>
73. Schiltz NK, Warner DF, Sun J, Smyth KA, Gravenstein S, Stange KC, et al. The influence of multimorbidity on leading causes of death in older adults with cognitive impairment. *J Aging Health* [Internet]. 2019 Jul 18 [cited 2019 Aug 1];31(6):1025–42. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29347865>
74. Wang L, Larson EB, Bowen JD, Van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1115–20.
 75. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1339–44.
 76. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Ferrucci L, Mercer SW, Marengoni A, Onder G, et al. Multimorbidity and functional impairment–bidirectional interplay, synergistic effects and common pathways. *J Intern Med* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Sep 24];285(3):255–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357990/>
 77. Beard JR, Officer A, De Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *Lancet* [Internet]. 2016 May 21 [cited 2020 Sep 25];387(10033):2145–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26520231/>
 78. World Health Organization. World report on ageing and health 2015 [Internet]. 2015 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
 79. Cesari M, De Carvalho IA, Thiyagarajan JA, Cooper C, Martin FC, Reginster JY, et al. Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 25];73(12):1653–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408961/>
 80. Michel JP, Sadana R. “Healthy aging” concepts and measures. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Sep 25];18(6):460–4. Available from: <http://www.jamda.com/article/S1525861017301792/fulltext>
 81. Michel JP, Graf C, Ecarnot F. Individual healthy aging indices, measurements and scores. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Sep 25];31(12):1719–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-019-01327-y>
 82. Sanchez-Niubo A, Forero CG, Wu Y-T, Giné-Vázquez I, Prina M, De La Fuente J, et al. Development of a common scale for measuring healthy ageing across the world: results from the ATHLOS consortium. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2020 Dec 5];dyaa236:1–13. Available from: <https://academic.oup.com/ije/advance-article/doi/10.1093/ije/dyaa236/6020095>
 83. Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1998 Apr 15 [cited 2020 Nov 10];279(15):1187–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9555758/>
 84. Inouye SK, Bogardus ST, Vitagliano G, Desai MM, Williams CS, Grady JN, et al. Burden of illness score for elderly persons: risk adjustment incorporating the cumulative impact of diseases, physiologic abnormalities, and functional

- impairments. *Med Care* [Internet]. 2003 [cited 2020 Nov 10];41(1):70–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544545/>
85. Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino DM. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Aug 5;36(4):457–69.
 86. Blanco I, Diego I, Bueno P, Fernández E, Casas-Maldonado F, Esquinas C, et al. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2017;13:57–67.
 87. World Health Organization. World Health Statistics 2008 [Internet]. 2008 [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf?ua=1
 88. Bourbeau J. Activities of Life: the COPD patient. *COPD*. 2009;6(3):192–200.
 89. Medina-Mirapeix F, Bernabeu-Mora R, Piedad Sánchez-Martínez M, Montilla-Herrador J, Bernabeu-Mora M, Escolar-Reina P. Mobility limitations related to reduced pulmonary function among aging people with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2018 May 1;13(5):e0196152.
 90. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2020 Nov 16];134(6):441–50. Available from: </pmc/articles/PMC4979614/?report=abstract>
 91. Abdel-Kader Martín N, Cardiel MH. Geographical factors in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumtol* [Internet]. 2011 [cited 2020 Nov 16];6(3):259–61. Available from: www.futuremedicine.com
 92. Barbour KE, Moss S, Croft JB, Helmick CG, Theis KA, Brady TJ, et al. Geographic variations in arthritis prevalence, health-related characteristics, and management - United States, 2015 [Internet]. Vol. 67, *MMWR Surveillance Summaries*. United States: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2018 Mar [cited 2020 Nov 16]. Available from: </pmc/articles/PMC5857191/?report=abstract>
 93. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States, part II. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Jan [cited 2020 Nov 16];58(1):26–35. Available from: </pmc/articles/PMC3266664/?report=abstract>
 94. Arthritis Foundation. Arthritis By The Numbers [Internet]. United States; 2020 [cited 2020 Nov 16]. Available from: <https://www.arthritis.org/getmedia/73a9f02d-7f91-4084-91c3-0ed0b11c5814/abtn-2020-final.pdf>
 95. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 Years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* [Internet]. 2007 Jan [cited 2020 Nov 16];62(1):85–90. Available from: </pmc/articles/PMC2111282/?report=abstract>
 96. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: A national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2020 Nov 16];103(3):98–106. Available from:

- /pmc/articles/PMC3072257/?report=abstract
97. Salciccioli JD, Marshall DC, Shalhoub J, Maruthappu M, De Carlo G, Chung KF. Respiratory disease mortality in the United Kingdom compared with EU15+ countries in 1985-2015: observational study. *BMJ* [Internet]. 2018 Nov 28 [cited 2020 Nov 16];363(k4680). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4680>
 98. Jamrozik E, Musk AW. Respiratory health issues in the Asia-Pacific region: an overview. *Respirology*. 2011;16(1):3-12.
 99. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 16];103(2):206-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24300019/>
 100. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) DDA& NN. The diabetes epidemic and its impact on Europe. In: European diabetes leadership forum Copenhagen 2012. Copenhagen; 2012.
 101. Patel V, Burns JK, Dhingra M, Tarver L, Kohrt BA, Lund C. Income inequality and depression: a systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms. *World Psychiatry* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Nov 16];17(1):76-89. Available from: </pmc/articles/PMC5775138/?report=abstract>
 102. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Nov 16];34:119-38. Available from: </pmc/articles/PMC4100461/?report=abstract>
 103. Wilkinson RG, Pickett KE. Income inequality and population health: a review and explanation of the evidence. *Soc Sci Med* [Internet]. 2006 [cited 2020 Nov 16];62(7):1768-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16226363/>
 104. Cristóbal-Narváez P, Haro JM, Koyanagi A. Perceived stress and depression in 45 low- and middle-income countries. *J Affect Disord*. 2020 Sep 1;274:799-805.
 105. Grover S, Dutt A, Avasthi A. An overview of Indian research in depression. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2010 [cited 2020 Nov 16];52(1):178-88. Available from: </pmc/articles/PMC3146226/?report=abstract>
 106. Gu L, Xie J, Long J, Chen Q, Chen Q, Pan R, et al. Epidemiology of major depressive disorder in Mainland China: a Systematic review. *PLoS One*. 2013;8(6):e65356.
 107. Hou Z, Jiang W, Yin Y, Zhang Z, Yuan Y. The current situation on major depressive disorder in China: research on mechanisms and clinical practice. *Neurosci Bull*. 2016;32(4):389-97.
 108. Castro-Costa E, Dewey M, Stewart R, Banerjee S, Huppert F, Mendonca-Lima C, et al. Ascertaining late-life depressive symptoms in Europe: an evaluation of the survey version of the EURO-D scale in 10 nations. The SHARE project. *Int J Methods Psychiatr Res* [Internet]. 2008 [cited 2020 Mar 12];17(1):12-29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286461>
 109. Leon DA, Shkolnikov VM, McKee M, Kiryanov N, Andreev E. Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: acute and chronic effects or

- misattribution of cause? *Int J Epidemiol*. 2010;39(5):1279–90.
110. Petrukhin IS, Lunina EY. Cardiovascular disease risk factors and mortality in Russia: challenges and barriers. *Public Health Rev*. 2012;33(2):436–49.
 111. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Abstr Appl Anal*. 2006;23:469–80.
 112. Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(6):617–23.
 113. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 52, *Rheumatology (Oxford)*. 2013. p. 2136–48. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ket169>
 114. Lu MC, Guo HR, Lin MC, Livneh H, Lai NS, Tsai TY. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Sci Rep*. 2016;6(20647).
 115. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(2):225–36.
 116. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev [Internet]*. 2015;24(135):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00008014>
 117. Larsen FB, Pedersen MH, Friis K, Gluèmer C, Lasgaard M. A Latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A national population-based study of 162,283 Danish Adults. *PLoS One*. 2017;12(1):1–17.
 118. Olaya B, Moneta MV, Caballero FF, Tyrovolas S, Bayes I, Ayuso-Mateos JL, et al. Latent class analysis of multimorbidity patterns and associated outcomes in Spanish older adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2017;17(186):1–10.
 119. Whitson HE, Johnson KS, Sloane R, Cigolle C, Pieper CF, Landerman L, et al. Identifying patterns of multimorbidity in older americans: application of latent class analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(8):1668–73.
 120. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global multimorbidity patterns: a cross-sectional, population-based, multi-country study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci [Internet]*. 2016 Feb 1 [cited 2021 Feb 27];71(2):205–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26419978/>
 121. Thienemann F, Ntusi NAB, Battegay E, Mueller BU, Cheetham M. Multimorbidity and cardiovascular disease: a perspective on low- and middle-income countries. *Cardiovasc Diagn Ther [Internet]*. 2020 Apr 1 [cited 2020 Nov 21];10(2):376–85. Available from: <http://cdt.amegroups.com/article/view/29676/30172>
 122. Druss BG, Walker ER. Mental disorders and medical comorbidity [Internet]. 2011. Available from:

- https://www.rwjf.org/content/dam/farm/reports/issue_briefs/2011/rwjf69438/subassets/rwjf69438_1
123. Wikström K, Lindström J, Tuomilehto J, Saaristo TE, Korpi-Hyövälti E, Oksa H, et al. Socio-economic differences in dysglycemia and lifestyle-related risk factors in the Finnish middle-aged population. *Eur J Public Health* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Feb 27];21(6):768–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088078/>
 124. Nagel G, Peter R, Braig S, Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. The impact of education on risk factors and the occurrence of multimorbidity in the EPIC-Heidelberg cohort. *BMC Public Health*. 2008;8(384).
 125. Johnston MC, Black C, Mercer SW, Prescott GJ, Crilly MA. Impact of educational attainment on the association between social class at birth and multimorbidity in middle age in the Aberdeen Children of the 1950s cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jan 5];9(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711111/>
 126. Morgan SA. Multimorbidity: its prevalence and impact in middle income countries. A multicountry comparison using household surveys and qualitative methods. University of Southampton; 2017.
 127. Stickley A, Koyanagi A. Physical multimorbidity and loneliness: a population-based study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Nov 21];13(1):e0191651. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/>
 128. Jessen MAB, Pallesen AVJ, Kriegbaum M, Kristiansen M. The association between loneliness and health – a survey-based study among middle-aged and older adults in Denmark. *Aging Ment Heal*. 2018 Oct 3;22(10):1338–43.
 129. Wister A, Kendig H, Mitchell B, Fyffe I, Loh V. Multimorbidity, health and aging in Canada and Australia: a tale of two countries. *BMC Geriatr*. 2016 Sep 23;16(1):163.
 130. Theeke LA. Predictors of loneliness in U.S. adults over age sixty-five. *Arch Psychiatr Nurs*. 2009 Oct;23(5):387–96.
 131. Cohen-Mansfield J, Shmotkin D, Goldberg S. Loneliness in old age: longitudinal changes and their determinants in an Israeli sample. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2009 Dec [cited 2020 Nov 21];21(6):1160–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19785916/>
 132. Sinnott C, Mc Hugh S, Fitzgerald AP, Bradley CP, Kearney PM. Psychosocial complexity in multimorbidity: the legacy of adverse childhood experiences. *Fam Pract* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Nov 21];32(3):269–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900675/>
 133. Palgi Y, Shrira A, Ben-Ezra M, Shiovitz-Ezra S, Ayalon L. Self- and other-oriented potential lifetime traumatic events as predictors of loneliness in the second half of life. *Aging Ment Heal*. 2012 May 1;16(4):423–30.
 134. Dankel SJ, Loenneke JP, Loprinzi PD. Participation in muscle-strengthening activities as an alternative method for the prevention of multimorbidity. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 Aug 23];81:54–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111111/>

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009174351500239X?via%3Dihub>
135. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509–15.
 136. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res.* 2018;70(1):39–52.
 137. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry.* 2014;59(12):649–54.
 138. Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimer's Res Ther.* 2015;7(1):1–8.
 139. Rose Mayeda E, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(1):101–ix.
 140. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep.* 2018;19(3):24.
 141. Deckers K, Schievink SHJ, Rodriquez MMF, Van Oostenbrugge RJ, Van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):1–15.
 142. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39(9):1159–65.
 143. Hayden KM, Reed BR, Manly JJ, Tommet D, Pietrzak RH, Chelune GJ, et al. Cognitive decline in the elderly: an analysis of population heterogeneity. *Age Ageing.* 2011 Nov;40(6):684–9.
 144. Terrera GM, Brayne C, Matthews F, CC75C Study Collaboration Group. One size fits all? Why we need more sophisticated analytical methods in the explanation of trajectories of cognition in older age and their potential risk factors. *Int Psychogeriatrics.* 2010 Mar;22(2):291–9.
 145. Olaya B, Bobak M, Haro JM, Demakakos P. Trajectories of verbal episodic memory in middle-aged and older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Jun 1;65(6):1274–81.
 146. Zahodne LB, Wall MM, Schupf N, Mayeux R, Manly JJ, Stern Y, et al. Late-life memory trajectories in relation to incident dementia and regional brain atrophy. *J Neurol.* 2015 Nov 1;262(11):2484–90.
 147. Zaninotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health.* 2018 Aug 1;72(8):685–94.
 148. Tampubolon G, Nazroo J, Pendleton N. Trajectories of general cognition and

- dementia in English older population: an exploration. *Eur Geriatr Med*. 2017 Nov 1;8(5-6):454-9.
149. Rabbitt P, Diggle P, Holland F, McInnes L. Practice and drop-out effects during a 17-year longitudinal study of cognitive aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* [Internet]. 2004 Mar [cited 2020 Jan 4];59(2):84-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014091>
 150. Wilson RS, Li Y, Bienias JL, Bennett DA. Cognitive decline in old age: separating retest effects from the effects of growing older. *Psychol Aging*. 2006 Dec;21(4):774-89.
 151. Wilson RS, Beckett LA, Bennett DA, Albert MS, Evans DA. Change in cognitive function in older persons from a community population: relation to age and Alzheimer disease. *Arch Neurol* [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2021 Jan 7];56(10):1274-9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 152. Salthouse TA. Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Jul;17(3):162-7.
 153. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009 Aug;47(10):2015-28.
 154. Lyu J, Burr JA. Socioeconomic status across the life course and cognitive function among older adults: an examination of the latency, pathways, and accumulation hypotheses. *J Aging Health*. 2016 Feb 1;28(1):40-67.
 155. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and cognitive impairment. *Curr Diab Rep*. 2016;16(9):87.
 156. Chodosh J, Miller-Martinez D, Aneshensel CS, Wight RG, Karlamangla AS. Depressive symptoms, chronic diseases, and physical disabilities as predictors of cognitive functioning trajectories in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Dec;58(12):2350-7.
 157. Anstey KJ, Sargent-Cox K, Garde E, Cherbuin N, Butterworth P. Cognitive development over 8 years in midlife and its association with cardiovascular risk factors. *Neuropsychology*. 2014;28(4):653-65.
 158. Caracciolo B, Gatz M, Xu W, Marengoni A, Pedersen NL, Fratiglioni L. Relationship of subjective cognitive impairment and cognitive impairment no dementia to chronic disease and multimorbidity in a nation-wide twin study. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2013 Jun 18 [cited 2019 Aug 1];36(2):275-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23603395>
 159. Li C, Liu T, Sun W, Wu L, Zou Z-Y. Prevalence and risk factors of arthritis in a middle-aged and older Chinese population: the China health and retirement longitudinal study. *Rheumatol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Nov 5];54(4):697-706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288780>
 160. Atkinson RC, Shiffrin RM. The psychology of learning and motivation: II. In: *Human memory: A proposed system and its control processes*. Academic Press; 1968. p. 89-195.
 161. Christiansen L, Sanmartin Berglund J, Lindberg C, Anderberg P, Skär L. Health-related quality of life and related factors among a sample of older people with cognitive impairment. *Nurs Open* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Nov 24];6(3):849-59. Available from:

- /pmc/articles/PMC6650697/?report=abstract
162. Stites SD, Harkins K, Rubright JD, Karlawish J. Relationships between cognitive complaints and quality of life in older adults with mild cognitive impairment, mild Alzheimer disease dementia, and normal cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 24];32(4):276–83. Available from: /pmc/articles/PMC6249095/?report=abstract
 163. Loprinzi PD, Herod SM, Cardinal BJ, Noakes TD. Physical activity and the brain: a review of this dynamic, bi-directional relationship. *Brain Res* [Internet]. 2013 Nov 20 [cited 2019 Aug 28];1539:95–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120986>
 164. Hötting K, Schauenburg G, Röder B. Long-term effects of physical exercise on verbal learning and memory in middle-aged adults: results of a one-year follow-up study. *Brain Sci* [Internet]. 2012 Aug 27 [cited 2020 Mar 18];2(3):332–46. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-3425/2/3/332>
 165. Smith J, Nielson K, Woodard J, Seidenberg M, Rao S. Physical activity and brain function in older adults at increased risk for Alzheimer’s disease. *Brain Sci* [Internet]. 2013 Jan 14 [cited 2020 Mar 18];3(4):54–83. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-3425/3/1/54>
 166. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med*. 2010 Aug 3;153(3):182–93.
 167. Lewis DR, Clegg LX, Johnson NJ. Lung disease mortality in the United States: the National Longitudinal Mortality Study. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Feb 4];13(8):1008–14. Available from: /pmc/articles/PMC2765862/?report=abstract
 168. Manfreda J, Mao Y, Litven W. Morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jan 20];140(3):16–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2782756/>
 169. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 May 10 [cited 2020 Dec 9];13:1507–14. Available from: /pmc/articles/PMC5953270/?report=abstract
 170. Hummer RA, Hernandez EM. The effect of educational attainment on adult mortality in the United States. *Popul Bull* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Dec 9];68(1):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25995521>
 171. Camozzato AL, Godinho C, Chaves MLF. Effect of successful aging on mortality in older individuals: the PALA study. *Dement e Neuropsychol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 4];8(2):182–6. Available from: /pmc/articles/PMC5619127/?report=abstract
 172. O’Connell MDL, Marron MM, Boudreau RM, Canney M, Sanders JL, Kenny RA, et al. Mortality in relation to changes in a healthy aging index: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Feb 4];74(5):726–32. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733331/>
173. Barusso MS, Gianjeppe-Santos J, Basso-Vanelli RP, Regueiro EM, Panin JC, Lorenzo VAP Di. Limitation of activities of daily living and quality of life based on COPD combined classification. *Respir Care*. 2015 Mar 1;60(3):388–98.
 174. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 4];121(5):121–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010839/>
 175. Bobak M. Relative and absolute gender gap in all-cause mortality in Europe and the contribution of smoking. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 28];18(1):15–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12705618/>
 176. Oksuzyan A, Juel K, Vaupel JW, Christensen K. Men: Good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2008 [cited 2021 Feb 28];20(2):91–102. Available from: </pmc/articles/PMC3629373/>
 177. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: impact of lung dysfunction and comorbidities. *Med*. 2014;93(12):e76.
 178. Eroglu SA, Gunen H, Yakar HI, Yildiz E, Kavas M, Duman D. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2019 Apr 1;11(4):1379–86.
 179. Okely JA, Shaheen SO, Weiss A, Gale CR. Wellbeing and chronic lung disease incidence: the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. Leroyer C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul 20 [cited 2020 May 19];12(7):e0181320. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0181320>
 180. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Jan 20];35(1):75–83. Available from: <https://academic.oup.com/epirev/article-lookup/doi/10.1093/epirev/mxs009>
 181. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. *Br Med J* [Internet]. 2004 Jun 26 [cited 2021 Feb 28];328(7455):1519–28. Available from: </pmc/articles/PMC437139/>
 182. Gilman SE, Sucha E, Kingsbury M, Horton NJ, Murphy JM, Colman I. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952-2011. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2017 Oct 23 [cited 2021 Feb 28];189(42):E1304–10. Available from: </pmc/articles/PMC5654987/>
 183. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Feb 20];171(4):453–62. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2013.13030325>
 184. Hajat A, Kaufman JS, Rose KM, Siddiqi A, Thomas JC. Long-term effects of wealth on mortality and self-rated health status. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2021 Jan 20];173(2):192–200. Available from: </pmc/articles/PMC3139960/?report=abstract>

185. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Feb 25 [cited 2021 Jan 20];328(8):533–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426620/>
186. Sherman SE, D'Agostino RB, Cobb JL, Kannel WB. Physical activity and mortality in women in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* [Internet]. 1994 [cited 2021 Jan 20];128(5):879–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7942478/>
187. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MTJ, Schnohr P, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 20];44(5):1199–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063247/>
188. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJM, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE study (Finland, Italy, Netherlands, elderly). *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2001 [cited 2020 Nov 26];54(7):680–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438408/>
189. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple chronic conditions: Prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Nov 26];22(3):391–5. Available from: </pmc/articles/PMC2150598/?report=abstract>
190. Parekh AK, Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;303(13):1303–4.
191. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the stopp and start criteria. *Drugs and Aging* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Nov 26];29(10):829–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044639/>
192. Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *Br Med J* [Internet]. 2003 Oct 11 [cited 2020 Nov 26];327(7419):837–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551097/>
193. Navickas R, Petric V-K, Feigl AB, Seychell M. Multimorbidity: what do we know? What should we do? *J Comorbidity* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Nov 25];6(1):4–11. Available from: </pmc/articles/PMC5556462/?report=abstract>
194. Garin N, Olaya B, Perales J, Moneta MV, Miret M, Ayuso-Mateos JL, et al. Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. *PLoS One*. 2014;9(1):e84794.
195. World Health Organization. Health literacy: the solid facts [Internet]. Copenhagen; 2013 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128703/e96854.pdf>
196. World Health Organization. Analysis of third global survey on eHealth based on the reported data by countries, 2016 [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.who.int/gho/goe/telehealth/en/>

197. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2004 Sep 20 [cited 2020 Nov 26];2(51):1-12. Available from: [/pmc/articles/PMC526383/?report=abstract](#)
198. Head A, Fleming K, Kypridemos C, Pearson-Stuttard J, O'Flaherty M. Multimorbidity: the case for prevention. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2021 Oct 5 [cited 2020 Nov 25];75:242-4. Available from: <http://orcid.org/0000-0002-0746-9229>
199. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults - Present status and future implications. *Lancet*. 2015;385:563-75.
200. Bao J, Chua KC, Prina M, Prince M. Multimorbidity and care dependence in older adults: A longitudinal analysis of findings from the 10/66 study. *BMC Public Health*. 2019;19(585):1-10.
201. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Nov 2];61(582):e12-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21401985/>
202. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* [Internet]. 2012 Jul 7 [cited 2020 Nov 2];380(9836):37-43. Available from: www.thelancet.com
203. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, Rosenbaum S, Schuch FB, Mugisha J, et al. Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low and middle income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2017 Jan 18 [cited 2020 Nov 21];14(6):1-13. Available from: <http://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-017-0463-5>
204. Nguyen H, Chua KC, Dregan A, Vitoratou S, Bayes-Marin I, Olaya B, et al. Factors associated with multimorbidity patterns in older adults in England: findings from the English Longitudinal Study of Aging (ELSA). *J Aging Health*. 2019;32(9):1120-32.
205. Martin LM, Leff M, Calonge N, Garrett C, Nelson DE. Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *Am J Prev Med*. 2000;18(3):215-8.
206. Schäfer I, Hansen H, Schön G, Maier W, Höfels S, Altiner A, et al. The German MultiCare-study: patterns of multimorbidity in primary health care - Protocol of a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2009 [cited 2020 Nov 2];9(145):1-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671164/>
207. Sanchez-Niubo A, Egea-Cortés L, Olaya B, Caballero FF, Ayuso-Mateos JL, Prina M, et al. Cohort profile: the ageing trajectories of health - longitudinal opportunities and synergies (ATHLOS) project. *Int J Epidemiol*. 2019;48(4):1052-1053i.
208. Fortier I, Raina P, Heuvel ER Van den, Griffith LE, Craig C, Saliba M, et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiology*. 2017;46(1):103-5.

ANEXO 1. El proyecto
ATHLOS y variables
armonizadas

El proyecto ATHLOS

El estudio ATHLOS es un proyecto financiado por la Unión Europea por el programa Horizon 2020, coordinado por el Dr. Josep Maria Haro (Parc Sanitari Sant Joan de Déu) y que cuenta con 14 colaboradores de 11 países europeos (207).

ATHLOS pretende lograr una mejor comprensión del envejecimiento identificando patrones de envejecimiento saludable, sus determinantes y los puntos críticos en las trayectorias de envejecimiento, con tal de proponer intervenciones para optimizar el envejecimiento basándose no sólo en la edad cronológica de las personas. Para ello se han unificado las bases de datos de 17 estudios poblacionales longitudinales europeos e internacionales, siguiendo las directrices de *Maelstrom Research* para la armonización retrospectiva de estudios poblacionales (208).

La base de datos resultante está compuesta por más de 120 variables pertenecientes a los siguientes ámbitos generales: aspectos sociodemográficos y económicos, estilos de vida y comportamientos relacionados con la salud, estado de salud y limitaciones funcionales, enfermedades, mortalidad, medidas antropométricas, medidas psicológicas, medidas de laboratorio, entorno social y variables administrativas. En el Anexo 1, puede verse de forma más detallada aquellas variables que fueron armonizadas.

En esta tesis se han empleado cuatro de los estudios del proyecto ATHLOS, en función de la disponibilidad y calidad de las variables de interés, con tal de poder dar respuesta a las preguntas de investigación formuladas en la tesis. Estos estudios se presentan en el Anexo 2, donde aparece el acrónimo y nombre completo del estudio, el número de participantes, los países incluidos, la edad mínima de los participantes y un cronograma con los periodos de recogida de datos.

Variables armonizadas

Ámbito	Variables
Aspectos sociodemográficos y económicos	<ul style="list-style-type: none"> • Día/Mes/ Año de nacimiento • Edad • Sexo • Estado civil • Medio urbano o rural • Nivel educativo • Renta
Estilos de vida y comportamientos relacionados con la salud	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de tabaco • Consumo de alcohol • Actividad física
Estado de salud y limitaciones funcionales	<ul style="list-style-type: none"> • Memoria • Mareos • Orientación • Velocidad de marcha • Energía • Sueño • Dolor • Incontinencia • Dificultades para ver y/u oír • Movilidad • Actividades de la vida diaria (ADL) • Actividades instrumentales de la vida diaria (IADL) • Deterioro cognitivo • Estado de salud auto-reportado • Caídas
Enfermedades	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensión arterial • Enfermedades de las articulaciones (artritis, reumatismo, osteoartritis) • Enfermedades respiratorias (asma, bronquitis, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) • Enfermedades cardíacas (angina de pecho, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, soplo cardíaco, enfermedad valvular) • Accidente cerebrovascular
Mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de muerte • Estado vital
Medidas antropométricas	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de Masa Corporal (IMC) • Obesidad/sobrepeso
Medidas psicológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Síntomas de ansiedad • Cognición
Entorno social	<ul style="list-style-type: none"> • Red social • Apoyo social

	<ul style="list-style-type: none">• Participación social• Confianza social• Acontecimientos vitales estresantes• Soledad
Variables administrativas	<ul style="list-style-type: none">• Identificador del/la participante• Identificador del hogar• Fecha de entrevista

ANEXO 2. Estudios de
ATHLOS incluidos en la
tesis doctoral

Acrónimo	Nombre del estudio	Número de participantes	Países	Edad
COURAGE in Europe	Collaborative Research on Ageing in Europe	10.800	España, Finlandia y Polonia	Mín. 18
ELSA	English Longitudinal Study of Ageing	12.099	Reino Unido	Mín. 50
SAGE	WHO Study on Global Ageing and Adult Health	63.437	Gana, Rusia, México, China, Sur África, India	Mín. 18
SHARE	Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe	30.816	Austria, Dinamarca, Hungría, Suecia, Suiza, Irlanda, España, Estonia, Holanda, Bélgica, Israel, Eslovenia, Polonia, Croacia, Luxemburgo, República Checa, Portugal, Francia, Alemania, Italia y Grecia	Mín. 50

Estudio	País	Año de entrevista																				
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
COURAGE	España												W1			W2					W3	
ELSA	Reino Unido			W1		W2		W3		W4		W5		W6		W7						
SAGE	China								W1													
	Gana								W1													
	India								W1													
	Rusia									W1												
	Sur África									W1												
SHARE	Alemania			W1				W2		W3		W4		W5								
	Austria			W1				W2		W3		W4		W5								
	Bélgica				W1			W2		W3		W4		W5								
	Dinamarca				W1			W2		W3		W4		W5								
	España				W1			W2		W3		W4		W5								
	Francia				W1			W2		W3		W4		W5								
	Grecia				W1			W2		W3												
	Israel					W1					W2						W5					
	Italia				W1				W2		W3		W4		W5							
	Suecia				W1				W2		W3		W4		W5							
	Suiza				W1				W2		W3		W4		W5							

**ANEXO 3. Otras
publicaciones no
incluidas en la tesis
doctoral**

- Moreno-Agostino, D., de la Torre-Luque, A., de la Fuente, J., Lara, E., Martín-María, N., Moneta, M. V., **Bayés, I.**, Olaya, B., Haro, J. M., Miret, M., & Ayuso-Mateos, J. L. Determinants of Subjective Wellbeing Trajectories in Older Adults: A Growth Mixture Modeling Approach. *Journal of Happiness Studies*. 2020; 22, 709-726. <https://doi.org/10.1007/s10902-020-00248-2>
- Nguyen, H., Chua, K. C., Dregan, A., Vitoratou, S., **Bayes-Marin, I.**, Olaya, B., & Prina, A. M. Factors associated with multimorbidity patterns in older adults in England: findings from the English Longitudinal Study of Aging (ELSA). *Journal of Aging and Health*. 2019; 32(9), 1120-1132. <https://doi.org/10.1177/0898264319891026>
- Olaya, B., Moneta, M. V., Doménech-Abella, J., Miret, M., **Bayes, I.**, Ayuso-Mateos, J. L., & Haro, J. M. Mobility difficulties, physical activity, and all-cause mortality risk in a nationally representative sample of older adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2018; 73(9). <https://doi.org/10.1093/gerona/glx121>
- Olaya, Beatriz, Moneta, M. V., Caballero, F. F., Tyrovolas, S., **Bayes, I.**, Ayuso-Mateos, J. L., & Haro, J. M. H. Latent class analysis of multimorbidity patterns and associated outcomes in Spanish older adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatrics*. 2017; 17(186), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0586-1>
- Sanchez-Niubo, A., Egea-Cortés, L., Olaya, B., Caballero, F. F., Ayuso-Mateos, J. L., Prina, M., Bobak, M., Arndt, H., Tobiasz-Adamczyk, B., Pajak, A., Leonardi, M., Koupil, I., Panagiotakos, D., Tamosiunas, A., Scherbov, S., Sanderson, W., Koskinen, S., Chatterji, S., Haro, J. M., & ATHLOS Consortium. Cohort profile: the ageing trajectories of health - longitudinal opportunities and synergies (ATHLOS) project. *International Journal of Epidemiology*. 2019; 48(4), 1052-1053i. <https://doi.org/org/10.1093/ije/dyz077>
- Sanchez-Niubo, A., Forero, C. G., Wu, Y.-T., Giné-Vázquez, I., Prina, M., De La Fuente, J., Daskalopoulou, C., Critselis, E., De La Torre-Luque, A., Panagiotakos, D., Arndt, H., Ayuso-Mateos, J. L., **Bayes-Marin, I.**, Bickenbach, J., Bobak, M., Caballero, F. F., Chatterji, S., Egea-Cortés, L., García-Esquinas, E., ... Haro, J. M. Development of a common scale for measuring healthy ageing across the world: results from the ATHLOS consortium. *International Journal of Epidemiology*. 2020; dyaa236, 1-13. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa236>

ANEXO 4. Regiones mundiales, clasificación según la OMS

Región Africana (AFR): Argelia, Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cabo Verde, Camerún, República Centroafricana, Chad, Comoras, Congo, Costa de Marfil, República Democrática del Congo, Ecuatorial Guinea, Eritrea, Eswatini, Etiopía, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kenia, Lesoto, Liberia, Madagascar, Malawi, Malí, Mauritania, Mauricio, Mozambique, Namibia, Níger, Nigeria, Ruanda, Santo Tomé y Príncipe, Senegal, Seychelles, Sierra Leona, Sur África, Sudán del Sur, Togo, Uganda, República Unida de Tanzania, Zambia, Zimbabue.

Región de las Américas (AMR): Antigua y Barbuda, Argentina, Bahamas, Barbados, Belice, Estado Plurinacional de Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominica, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Granada, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía, San Vicente y las Granadinas, Surinam, Trinidad y Tobago, Estados Unidos de América, Uruguay y República Bolivariana de Venezuela.

Región del Sudeste Asiático (EMR): Bangladesh, Bután, India, Indonesia, Maldivas, República Popular Democrática de Corea, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Tailandia, Timor-Leste.

Región Europea (EUR): Albania, Andorra, Armenia, Austria, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bélgica, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Chipre, Chequia, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Georgia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Israel, Italia, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Montenegro, Países Bajos, Norte Macedonia, Noruega, Polonia, Portugal, República de Moldavia, Rumania, Federación de Rusia, San Marino, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Suiza, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Uzbekistán.

Región del Mediterráneo Oriental (SEAR): Afganistán, Bahréin, Djibouti, Egipto, República Islámica de Irán, Irak, Jordania, Kuwait, Líbano, Libia, Marruecos, Omán, Pakistán, Qatar, Arabia Saudita, Somalia, Sudán, República Árabe Siria, Túnez, Emiratos Árabes Unidos, Yemen.

Región del Pacífico Occidental (WPR): Australia, Brunei Darussalam, Camboya, China, Islas Cook, Fiyi, Japón, Kiribati, República Democrática Popular Lao, Malasia, Islas Marshall, Estados Federados de Micronesia, Mongolia, Nauru, Nueva Zelanda, Niue, República de Palaos, Papúa Nueva Guinea, Filipinas, República de Corea, Samoa, Singapur, Islas Salomón, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Vietnam.

ANEXO 5. Ítems de la
escala de salud funcional,
física y cognitiva del
proyecto ATHLOS

Listado de los 41 ítems de capacidad intrínseca y funcional incluidos en los estudios y utilizados para la creación de la variable de salud funcional, física y cognitiva. Los ítems indican presencia o ausencia de dificultades.

Ámbitos	Presencia o ausencia de dificultades
Cognición	Memoria Recuerdo inmediato Recuerdo diferido Fluencia verbal Orientación temporal Velocidad de procesamiento Aritmética
Síntomas psicológicos	Dormir
Vitalidad	Experiencias de algún grado de dolor Tener un alto nivel de energía Incontinencia urinaria
Sentidos	Visión de cerca Visión de lejos Vista utilizando gafas o lentes habitualmente Capacidad auditiva general Capacidad auditiva en una conversación
Locomoción/Movilidad	Estar de pie, arrodillarse, agacharse Levantar o cargar peso Subir escaleras Levantarse tras estar sentado/a Caminar por sí solo, sin ayuda ni equipamiento Tirar o empujar objetos grandes Permanecer sentado/a por largos periodos de tiempo Extender los brazos Velocidad de la marcha Mareos al caminar por una superficie plana Coger objetos con los dedos
Actividades de la vida diaria	Entrar y/o salir de la cama Ducharse Vestirse Moverse por la casa Utilizar el baño Comer
Actividades instrumentales de la vida diaria	Hacer las tareas del hogar Ir a hacer la compra Salir de casa Dificultades para cocinar y preparar platos Utilizar un mapa Gestionar dinero, facturas o gastos Tomar la medicación Llamar por teléfono

