



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Factores implicados en el envejecimiento cognitivo

Noemí Lamonja Vicente

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



TESIS DOCTORAL

**FACTORES IMPLICADOS EN EL ENVEJECIMIENTO
COGNITIVO**

Candidata a Doctora: Noemí Lamonja Vicente

Directores de tesis: Dra. Maria Mataró Serrat

Dr. Marc Via García

Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología

Facultad de Psicología de la Universitat de Barcelona

Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Barcelona, 2021

La Catedrática Maria Mataró Serrat y el Dr. Marc Via García, ambos investigadores del Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología de la Universitat de Barcelona, certificamos que la Tesis doctoral titulada “*Factores implicados en el envejecimiento cognitivo*” ha sido realizada bajo nuestra dirección y tutorización por la doctoranda Noemí Lamonja Vicente, con la finalidad de obtener el título de Doctora en Psicología.

Dra. Maria Mataró Serrat

Dr. Marc Via García

Fuentes de financiación en la tesis doctoral:

El presente trabajo ha sido financiado por el proyecto PSI2009-11519 concedida a la Dra. Maria Mataró Serrat por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), España y por el contrato de investigación concedido a Noemí Lamonja Vicente FPU014/01460 por el Ministerio de Educación Cultura y Deporte, España.

A mi familia, por su apoyo incondicional.

**Especialmente a Lám por redescubrirme el mundo desde su mirada, por ser el
motor de esta tesis.**

AGRADECIMIENTOS

En este largo camino de la realización del doctorado muchas personas se han cruzado para aportar su granito de arena a la montaña que me ha permitido crecer, aprender y mejorar día a día. Por ello, quisiera agradecer a todos ellos su tiempo, su energía y, en resumen, su huella. En especial, quisiera agradecer su trabajo a María Mataró, por haberme escogido, acompañado y enseñado. Por ser una gran profesora y una mejor persona, por estar ahí acompañándome en el proceso, por ser tan cercana, por abrir siempre las puertas de su despacho, casa y corazón a todos tus doctorandos. No olvidaré el cariño con el que siempre nos has tratado.

A Marc, por ser tan especial, por tener ese don de hacerlo todo fácil, por implicarte con infinita paciencia, por tu apoyo, tu sabiduría (y no solo de genética), perseverancia y generosidad, por tu sentido del humor y por todas esas pequeñas cosas que marcan la diferencia. Este camino sin ti habría sido mucho más duro.

A Rosalía, por acompañarme en esta aventura, enseñarme tanto y ser un ejemplo de perseverancia y amor por el saber, por estar ahí y compartir tan generosamente conocimientos y vida.

A Imma, por sus maravillosas clases, por ser una mami en la uni y estar siempre pendiente de todo y todos, por su apoyo, su cariño infinito, por convencerme para meterme en esta locura. Por ser tan especial y saber querer de una forma tan única. A todo el departamento de Psicobiología, especialmente a Roser, Ana Adán, M^a Ángeles, Juanjo, Montse, Olga, Júlia(s), MJ... por cada uno a su manera haberme ayudado a conseguir mi objetivo y haberme acogido en vuestro equipo y vidas. Gracias por esas comidas tan agradables a vuestro lado.

A todos los doctorandos y doctorandas del lab de Neuropsicología y del Brainlab, por las risas, los buenos momentos, las comidas y por haber transitado este camino juntos dejando huella. Especialmente a Alba y Francesca por haber iniciado este proceso juntas compartiendo experiencias y camino.

A todos los profesionales de IDIAP Jordi Gol y del hospital Germans Trias i Pujol, por su esfuerzo e ilusión para sacar adelante el proyecto

A mis Padres, con mayúscula por ser lo mejor que me ha podido pasar, por siempre acompañarme, ayudarme, apoyarme y creer en mí. Por vuestra inmensa generosidad, por vuestro amor, por todo. A Cris por ser la mejor hermana (y tía) que he podido soñar, por su apoyo absoluto, por enseñarme tanto, por ser todo amor.

A Xavi por estar ahí desde siempre, por acompañarme y siempre apostar por mí. Por toda tu ayuda apoyo y amor.

A Lám, por su habilidad inigualable de hacerme feliz, por su paciencia infinita para reenseñarme el mundo desde su mirada, por su fuerza para detener el tiempo y cambiar mis prioridades con una sola sonrisa, por transformarme en investigadora mientras vemos pasar una hormiga. Cuando llegaste a mi vida durante la tesis mucha gente cuestionó si sería posible sacarla adelante contigo. La realidad es que ha salido adelante no a pesar de ti sino todo lo contrario, gracias a ti. Has sido y eres el motor de esta tesis y de todos mis intentos de ser mejor. Me has transformado en mi versión 2.0

Al resto de mi familia, por estar siempre ahí acompañándome desde el inicio. Especialmente a Nines y Alberto, por llevarme al lab desde pequeña y dejarme soñar con investigar, a Elisa, por estar siempre ahí, apoyándome y acompañarme dándome ánimos y entendiéndome, a mis abuelos y abuelas, por estar siempre pendientes de todo y de

todos, por querernos y cuidarnos y mimarnos como sólo vosotros sabéis y vivir nuestros proyectos como vuestros. A mis primas, por ser tan especiales, por querernos tanto.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIGLAS	i
RESUMEN	iii
ABSTRACT	v
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO.	1
1.2 EL ENVEJECIMIENTO	2
1.3 EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN EL CEREBRO	3
1.4 EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS	9
1.4.1 Trayectorias del envejecimiento cognitivo	11
1.4.1.1 Envejecimiento cognitivo normativo y la compensación neural	11
1.4.1.2 El deterioro cognitivo leve (DCL)	12
1.4.1.3 La demencia	15
1.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ENVEJECIMIENTO COGNITIVO	20
1.5.1 Factores Modificables	20
1.5.1.1 Años de escolaridad, reserva cognitiva y estimulación cognitiva	20
1.5.1.2 Nivel socioeconómico	23
1.5.1.3 Factores de riesgo vascular	25
1.5.1.4 Actividad física	29
1.5.1.5 Dieta	31
1.5.2 Factores No Modificables	32
1.5.2.1 Factores genéticos	32
1.5.2.1.1 Genotipo <i>APOE</i>	32
1.5.2.1.2 Genotipo <i>BDNF</i>	34
1.5.2.1.3 Interacciones entre genes	35
1.5.2.2 Sexo	37
1.5.2.3 Edad	40
CAPÍTULO 2:	43
2.1 JUSTIFICACIÓN	45
2.2 OBJETIVOS	49
2.2.1 ESTUDIO I	49
2.2.2 ESTUDIO II	50
2.3 HIPÓTESIS	51
2.3.1 ESTUDIO I	51

2.3.2 ESTUDIO II	52
CAPÍTULO 3:	53
3.1 DISEÑO	55
3.2 POBLACIÓN ESTUDIADA	55
3.2.1 PARTICIPANTES: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	56
3.3 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA	57
3.3.1 SOCIODEMOGRÁFICAS	57
3.3.2 VARIABLES CLÍNICAS	57
3.3.2.1 BIOMARCADORES	58
3.3.2.2 VARIABLES MÉDICAS	59
3.3.2.3 VARIABLES COGNITIVAS	59
3.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS	61
3.5 GESTIÓN DE DATOS Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS	62
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	62
CAPÍTULO 4:	65
4.1 RESULTADOS ESTUDIO I :	67
4.1.1 Participantes	68
4.1.2 Genotipos	71
4.1.3 Dominios cognitivos y genotipos	71
4.1.4 Interacciones gen-ambiente sobre la función cognitiva	76
4.1.4.1 Sexo	76
4.1.4.2 Edad	77
4.1.4.3 Factores de riesgo vascular y genotipos	78
4.1.4.4 Factores de riesgo vascular, sexo y cognición	78
4.1.4.5 Interacciones gen-gen sobre la cognición	81
4.2 DISCUSIÓN ESTUDIO I	82
4.3 RESULTADOS ESTUDIO 2:	88
4.3.1 Participantes	89
4.3.2 Genotipo y variables cognitivas	93
4.3.3 Análisis <i>post hoc</i>	95
4.3.3.1 Regresión a la media	98
4.3.4 Otras interacciones con los dominios cognitivos	101
4.3.4.1 Edad	101
4.3.4.2 Interacciones Gen-gen.	101
4.4 DISCUSIÓN ESTUDIO II	101
CAPÍTULO 5:	105

5.5. Implicaciones futuras	115
CAPÍTULO 6:	117
6.1 CONCLUSIONS	119
6.2 CONCLUSIONES	120
CAPÍTULO 7:	121
ANEXOS	169

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Trayectorias del envejecimiento cerebral según acumulación de cambios perjudiciales

Figura 2. Cambios en las funciones cognitivas asociados a la edad

Figura 3. Participantes del Estudio I

Figura 4 Diferencias en el Dominio Fluencia y Memoria Verbal entre los portadores del alelo $\epsilon 2$ comparado con los no portadores

Figura 5. Modelos de mediación entre el genotipo, el perfil lipídico y la Memoria Verbal

Figura 6. Modelos de mediación entre el genotipo, el perfil lipídico y la Memoria Verbal en mujeres.

Figura 7. Participantes del Estudio II

Figura 8. Diagrama de dispersión de las puntuaciones Z de la memoria verbal a lo largo de los puntos de tiempo que muestran el cambio (seguimiento menos el valor inicial) frente a las puntuaciones iniciales

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve amnésico (Pettersen et al., 1999)

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de la muestra

Tabla 3. Información detallada de los polimorfismos genéticos analizados

Tabla 4. Descripción de los dominios neuropsicológicos y los test que los forman

Tabla 5. Características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de nuestra muestra del Estudio I

Tabla 6. Resultados de la asociación mediante regresión lineal entre los genotipos de *APOE* y *BDNF* y las puntuaciones *Z* de los dominios cognitivos de la AsIA_NP cohorte.

Tabla 7. Resultados de los análisis post-hoc de las asociaciones entre *APOE* ϵ 2 y los test individuales mediante regresión lineal.

Tabla 8. Interacciones genéticas con sexo en los dominios cognitivos

Tabla 9. Interacciones con la edad y los dominios cognitivos.

Tabla 10. Interacciones SNP-SNP sobre los dominios cognitivos.

Tabla 11. Características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra.

Tabla 12. Características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra del Estudio II

Tabla 13. Asociación entre *APOE* y *BDNF* y los cambios en las puntuaciones de los dominios cognitivos.

Tabla 14. Resultados mediante regresión lineal de las asociaciones entre los polimorfismos de *APOE* y *BDNF* y las puntuaciones *Z* de los dominios cognitivos en el seguimiento.

LISTA DE TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla Suplementaria 1. Genotipos *APOE* resultantes de ambos polimorfismos

Tabla Suplementaria 2. Interacciones del sexo y los test de los dominios cognitivos estratificadas solo en mujeres

Tabla Suplementaria 3. Interacciones del sexo y los dominios cognitivos estratificadas solo en hombres

Tabla Suplementaria 4. Interacción de *APOE* $\epsilon 2$ sobre la cognición.

Tabla Suplementaria 5. Interacciones de *APOE* con la edad y los dominios cognitivos.

Tabla Suplementaria 6. Análisis estratificados de *BDNF* en el Dominio Visoespacial y de velocidad en función del genotipo *APOE*.

Tabla Suplementaria 7. Resultados de la regresión lineal para la asociación entre los polimorfismos *APOE* y *BDNF* y las puntuaciones *Z* al inicio del estudio para los dominios cognitivos solo en los participantes que continuaron el seguimiento.

Tabla Suplementaria 8. Resultados de regresión lineal para la asociación entre los polimorfismos *APOE* y *BDNF* y las puntuaciones *Z* al inicio del estudio para los dominios cognitivos solo en los participantes que no continuaron con el seguimiento.

Tabla Suplementaria 9. Comparación de diferentes ajustes en los análisis de asociación longitudinal para el dominio de la memoria verbal. Se muestran los resultados de los ajustes por puntuaciones iniciales, la media entre las puntuaciones iniciales y de seguimiento, y ningún ajuste inicial.

Tabla Suplementaria 10. Análisis de asociación estratificados por edad entre polimorfismos *APOE* y *BDNF* y cambios en la memoria verbal desde el inicio hasta el seguimiento.

Tabla Suplementaria 11. Efectos de las interacciones gen-gen sobre el cambio cognitivo

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIGLAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

APOE *Apolipoproteína E*

AsIA: Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis

β : *Beta*

BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*

CI: Intervalo de Confianza (95%)

DCL: Deterioro cognitivo leve

EA: Enfermedad de Alzheimer

HDL-C: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad

IGTP: Institut Germans Trias i Pujol-Hospital

LDL-C: Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

n: Número de sujetos (muestra)

p: Probabilidad

p-perm: Probabilidad después de pasar el test de permutaciones (1000).

PERART: Peripheral Arterial Disease

REGICOR: Registre Gironí del cor

RTM: Efectos de regresión a la media

SD: Desviación estándar

SNP: Polimorfismo de nucleótido único (*Single nucleotide polymorphisms*)

TC: Colesterol total

RESUMEN

El declive cognitivo y funcional asociado a la edad es un proceso biológico continuo con diferentes trayectorias cognitivas. Las complejas interacciones entre genes, variables ambientales y cognición en el proceso de envejecimiento han sido destacados como factores clave para entender las diferencias interindividuales y generar estrategias específicas para un envejecimiento saludable y exitoso. Entre otros factores, las diferencias genéticas explican alrededor del 15-25% de la variación de la esperanza de vida. Uno de los genes más relevantes implicados en la cognición es la *Apolipoproteína E (APOE)*. Este gen está implicado en varias vías que afectan directa e indirectamente a la cognición. Además, presenta interacciones complejas con otros genes como el *factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)* y variables ambientales como son las sociodemográficas y características del estilo de vida.

Nuestra principal hipótesis fue que, en una cohorte de individuos cognitivamente sanos mayores de cincuenta años, los genotipos *APOE* y *BDNF* estarían implicados en las diferencias interindividuales en el envejecimiento cognitivo y que la edad, el sexo, las interacciones gen-gen y el perfil lipídico serían factores clave para entender esta compleja relación.

Al inicio del estudio, encontramos que los portadores del alelo *E2* del gen *APOE* se desempeñaron notablemente mejor en los dominios de la memoria verbal y la fluidez, pero este efecto estaba presente sólo entre mujeres y fue parcialmente mediada por factores inflamatorios y metabólicos. Cuando la cohorte fue analizada longitudinalmente, también observamos efectos interactivos gen-sexo sobre el cambio en cognición, pero la dirección de los efectos fue sustancialmente diferente. Nuestros resultados destacan la importancia del genotipo *APOE* sobre el envejecimiento cognitivo y como el sexo, las

interacciones gen-gen y el perfil de lípidos están implicados y modifican el efecto del genotipo sobre la cognición.

ABSTRACT

Age-related cognitive and functional decline is a continuous biological process with different cognitive trajectories. Complex interactions between genes, environmental variables, and cognition in the aging process have been highlighted as key factors to understand interindividual differences and to generate specific strategies for a successful and healthy aging across the lifespan. Among other factors, genetic differences explain around 15–25% of the variance in life expectancy. One of the most relevant genes involved in cognition is the *Apolipoprotein E (APOE)*. This gene is implicated in several pathways that directly and indirectly affect cognition. Furthermore, it has complex interactions with other genes as the *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* and environmental variables such as sociodemographics and lifestyle.

Our main hypothesis was that, in a cohort of cognitively healthy individuals older than fifty, *APOE* and *BDNF* genotypes are implicated in interindividual differences in the cognitive aging process and that age, sex, gene-gene interactions and lipidic profile are key factors to understand this relationship.

At baseline, we found that carriers of the e2 allele of the *APOE* gene performed remarkably better in the verbal memory and fluency domains, but this effect was present only among women and was partially mediated by inflammatory and metabolic factors. When the cohort was analyzed longitudinally, we also observed gene-sex interactive effects on the change in cognition, but the direction of the effects was substantially different. Our results highlight the importance of the *APOE* genotype over cognitive aging and how sex, gene-gene interactions and lipid profile are implicated and modify the genotype effect over cognition.

CAPÍTULO 1:

INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO.

El incremento de la esperanza de vida es uno de los mayores logros de la ciencia y, a su vez, uno de sus mayores retos. Por ello, desde la ciencia se intenta abordar el tema del envejecimiento saludable desde una perspectiva multidisciplinar con el objetivo de conocer y poner en marcha estrategias para que las personas no solo vivan más, sino que vivan mejor.

Según el informe "*Perspectivas de la población mundial 2019*" de la Organización de las Naciones Unidas, en 2019 el 9% de la población mundial era mayor de 65 años y se estima que en 2050 la cifra llegará al 16% a nivel mundial y por encima del 26% en Europa y Norteamérica. Este dato muestra diferencias según el grado de desarrollo de los países. En concreto, en 2019 los países menos desarrollados presentaban una esperanza de vida 7.4 años inferior a la media mundial (United Nations, 2019). De acuerdo con los resultados del Padrón Continuo (INE), en España a principios de 2019 las personas mayores representaban un 19.3% sobre la población total y los octogenarios comprendían el 6.1% de la población (Pérez et al., 2020). España es un ejemplo de país envejecido con proyecciones en 2066 de más de 14 millones de personas mayores de 65 años, lo que supondrá el 34.6% del total de la población española (Abellán et al., 2017).

Sin embargo, el aumento drástico de la esperanza de vida no ha venido acompañado de un incremento proporcional de calidad de vida en las personas mayores. En general, una mayor esperanza de vida aumenta el riesgo de enfermedades, discapacidad, demencia y envejecimiento avanzado previo a la muerte (Brown, 2015).

A esta mayor longevidad se le suma otro factor determinante: el descenso de la natalidad. Ambos factores combinados están generando una transformación social y demográfica que caracterizará el plano social de este siglo. Por tanto, nos encontramos

ante sociedades envejecidas que presentan necesidades y problemáticas específicas de este periodo de la vida en un plano biopsicosocial y a la que las políticas de bienestar y salud pública deben dar respuesta. Para afrontar este gran desafío es importante investigar sobre el envejecimiento desde una visión plural y multidisciplinar para dar respuesta mediante intervenciones de promoción de la salud apostando por un envejecimiento activo y saludable y buscando estrategias para generar sociedades en las que este nuevo grupo social tenga cabida y pueda seguir creciendo y desarrollándose.

1.2 EL ENVEJECIMIENTO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2018) el envejecimiento es la consecuencia biológica de los daños moleculares y celulares debidos al paso del tiempo. Esto se traduce en una merma de las capacidades físicas y mentales, así como un aumento de riesgo de enfermar y, finalmente, la muerte. Además, envejecer es el mayor factor de riesgo para enfermedades graves como el cáncer, patología cardiovascular, diabetes y trastornos neurodegenerativos (McHugh & Gil, 2018). Aunque todavía estamos lejos de entender las bases biológicas del envejecimiento, las investigaciones sugieren que la clave podría ser centrarnos en el estudio del proceso de envejecimiento para comprender mejor y frenar estas patologías. Tal y como Lunenfeld y Stratton (2013) establecieron, una implementación efectiva de medidas de prevención primaria y secundaria incrementaría la vida productiva de las poblaciones envejecidas, disminuiría la dependencia y mermaría los gastos relacionados con la salud.

El proceso de envejecimiento no es lineal ni homogéneo en la población. Existen múltiples factores biopsicosociales que generan una hoja de ruta individualizada para cada individuo y su proceso de envejecimiento. Esto se refleja en una diversidad

importante en la vejez que puede dividirse a grandes rasgos en envejecimiento saludable y patológico. La principal diferencia entre ambas entidades es la capacidad de la persona para llevar a cabo sus actividades diarias de forma autónoma (Harada et al., 2013). Así, en el envejecimiento patológico el deterioro físico, mental o ambos generan la imposibilidad de que la persona pueda realizar sus tareas cotidianas con autonomía y requiere, por tanto, de diversos niveles de soporte. En cambio, en el envejecimiento saludable o normativo, pese a haber una merma en todos los sistemas y órganos debida al paso del tiempo, existe un buen funcionamiento físico y mental que permite a la persona llevar una vida independiente y con una calidad de vida y bienestar adecuados. La OMS define el envejecimiento saludable como “el proceso de desarrollar y mantener la actividad funcional que permite el bienestar en la vejez” (WHO, 2020) y defiende su importancia e intenta promoverlo a partir de la creación de entornos y oportunidades que permitan a las personas ser y hacer lo que valoran durante su vida. La habilidad funcional incluye la capacidad de la persona para: conocer sus necesidades básicas; aprender, crecer y tomar decisiones, tener movilidad; construir y mantener relaciones y contribuir a la sociedad.

1.3 EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN EL CEREBRO

Si nos centramos en el envejecimiento a nivel del sistema nervioso central, la edad avanzada es el mayor factor de riesgo para desarrollar trastornos neurodegenerativos (Juan & Adlard, 2019). No obstante, el envejecimiento normativo también deja su huella en el cerebro al igual que lo hace en el resto de los órganos y sistemas. Según Harada et al. (2013) los cambios más relevantes son la disminución de sustancia blanca y el declive de su función, así como la disminución de la sustancia gris (especialmente en el área

prefrontal) que pueden empezar en la segunda década de vida. Algunas teorías que explican este fenómeno son: la muerte neuronal que se genera por la acumulación de mutaciones debidas a las divisiones celulares con errores, la acumulación de proteína β -amiloide y la disminución de tamaño y conectividad neuronal.

1.3.1 Envejecimiento y volumen cerebral

El envejecimiento afecta a las moléculas, células, vasos sanguíneos, morfología y cognición (Peters, 2006). Con los años, el volumen cerebral disminuye y el sistema ventricular se expande, la posibilidad de infarto cerebral e isquemia aumenta y la sustancia blanca desarrolla lesiones debido al envejecimiento de nuestro sistema vascular y al incremento de la presión sanguínea (Peters, 2006). No obstante, el patrón de alteraciones es heterogéneo, con los cambios más notables registrados en el córtex frontal y temporal, en el putamen, tálamo y núcleo accumbens (Fjell & Wallhovd, 2010).

El estudio de Farokhian et al. (2017) concluyó que los sujetos mayores de 60 años mostraban una reducción generalizada del volumen de la sustancia gris en regiones del córtex frontal, insular y cíngulo en comparación con los sujetos jóvenes. Asimismo, los participantes mayores también presentaban una disminución de la sustancia blanca en el tálamo acompañada de un aumento de sustancia blanca en áreas occipitales y pericentrales.

Es relevante mencionar que hay alteraciones cerebrales estructurales y funcionales que se relacionan con los cambios cognitivos asociados a la edad. Entre ellas destacan las alteraciones en la estructura neuronal sin que necesariamente impliquen muerte neuronal, pérdida de sinapsis y disfunción de redes neurales (Murman, 2015). Las

enfermedades relacionadas con la edad aceleran el índice de disfunción neuronal, pérdida neuronal y declive cognitivo, muchas personas desarrollan problemas cognitivos que perjudican sus habilidades funcionales diarias (Murman, 2015).

De la misma manera, el estudio de Lee et al. (2019) concluyó que la edad afectaba al grosor cortical tanto en los participantes del grupo cognitivamente normativo como en participantes en el continuo de enfermedad de Alzheimer (EA) (deterioro cognitivo leve amnésico, deterioro de la memoria subjetivo y EA). Es más, los individuos del continuo de EA mostraron un grosor cortical disminuido incluso en la etapa de deterioro de la memoria subjetivo. Sin embargo, el adelgazamiento cortical extendido que incluía el precúneo y las regiones temporales inferiores se halló solo en la etapa avanzada del deterioro cognitivo leve amnésico y EA moderada o severa.

1.3.2 Envejecimiento y conectividad cerebral

Algunos estudios también han tratado de examinar el efecto de la edad en la conectividad cerebral. Los patrones de conectividad cerebral funcional y estructural cambian con la edad. Estos cambios parecen afectar, sobre todo, a la red neuronal por defecto, resultando en una menor conectividad dentro de la red en adultos mayores. Además, la conectividad funcional reducida en adultos mayores parece estar relacionada con el deterioro cognitivo (Damoiseaux, 2017). La red neuronal por defecto es un conjunto de regiones cerebrales anatómicamente distantes que muestran correlaciones temporales en sus fluctuaciones espontáneas, es decir, conectividad funcional. La red neuronal por defecto incluye el córtex cingulado posterior, precúneo, prefrontal dorsal y ventromedial, córtex parietal lateral y lóbulo temporal medial (Mével et al., 2011). Los análisis indican un rol central de la red neuronal por defecto en nuestro sistema cerebral

(Damoiseaux, 2017). También se ha hallado que el envejecimiento se asocia no solo con cambios en patrones de actividad de regiones cerebrales relacionadas con tareas, sino también con alteraciones en la actividad y conectividad de regiones cerebrales dentro de la red neuronal por defecto (Sambataro et al., 2010).

De la misma manera, los enfoques centrados en las redes también sugieren que hay un patrón de cambios/diferencias de conectividad funcional y estructural relacionado con la edad, revelando una menor conectividad dentro de redes y una mayor conectividad entre redes en adultos mayores (Damoiseaux, 2017).

Sobre este tema, Geerligts et al. (2015) demostraron el notable impacto de la edad tanto en la conectividad dentro de las redes como entre las distintas redes de conectividad funcional. La conectividad disminuyó con la edad en las redes que apoyan funciones cognitivas de nivel superior, es decir, red neuronal por defecto, cíngulo-opercular y frontoparietal. En cambio, no se observaron cambios en la conectividad entre las redes somatomotoras, visuales o redes implicadas en procesar la información primaria. Es más, la conectividad entre estas redes incluso aumentó con la edad.

1.3.3 Envejecimiento y neurotransmisión

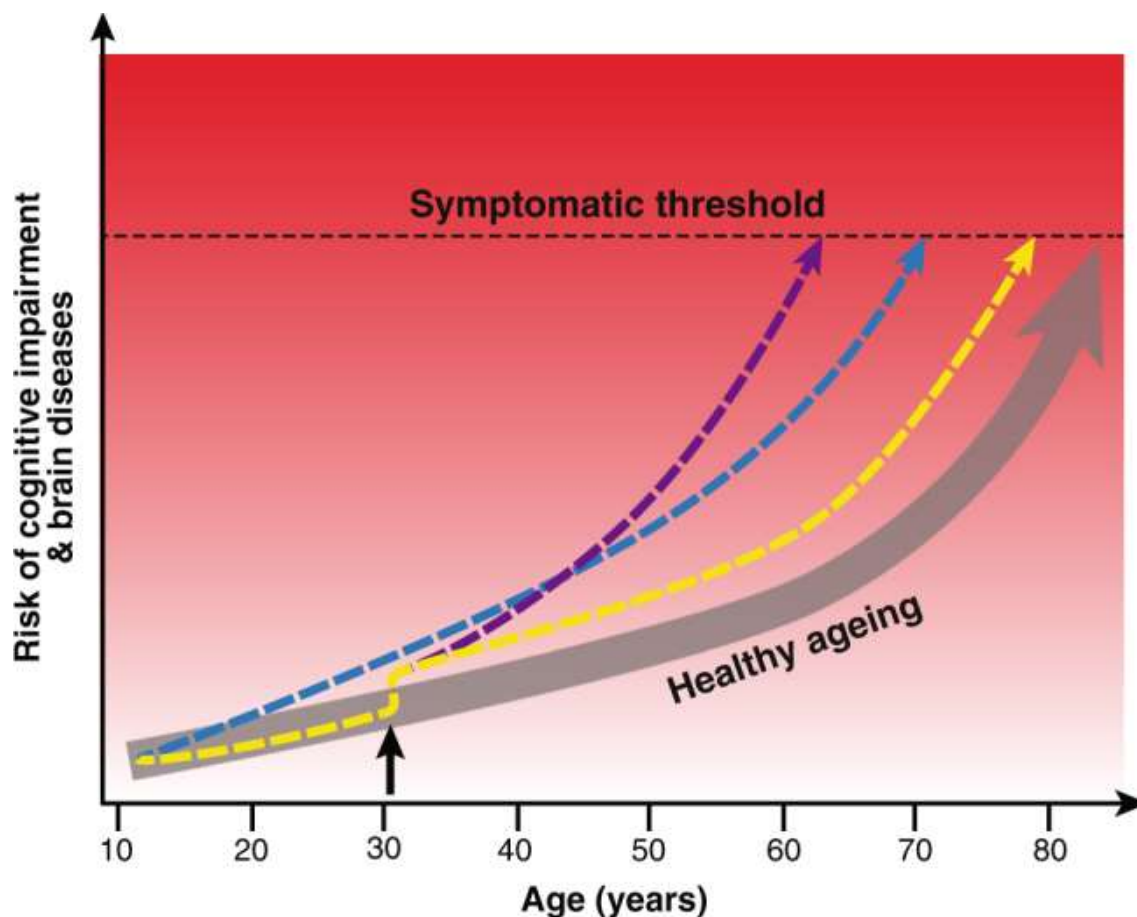
Los cambios funcionales relacionados con la edad también incluyen cambios en la neurotransmisión (Toepper, 2017; Seidler et al., 2010). Entre estos cambios, la reducción en los niveles de dopamina parece ser el factor más relevante para un desempeño cognitivo más pobre. Con el avance de la edad, la modulación dopaminérgica dañada lleva a la alteración del desempeño en múltiples dominios: velocidad de

procesamiento, memoria episódica, control cognitivo y memoria de trabajo (Toepper, 2017). Además, la degeneración de los sistemas de neurotransmisores, especialmente del sistema dopaminérgico, podría contribuir a los déficits motores gruesos y finos relacionados con la edad, además de los mayores déficits cognitivos (Seidler et al., 2010).

En conclusión, todos estos aspectos visibles y/o medibles del envejecimiento cerebral descritos son sólo la punta del iceberg de la acumulación de cambios dañinos a múltiples niveles que llevan a alteraciones en funciones cerebrales y un riesgo más elevado de deterioro cognitivo y enfermedad (Figura 1). Sin embargo, este proceso de envejecimiento no afecta a la gente uniformemente, ni siquiera parece ser uniforme dentro del mismo individuo (Cole et al., 2019).

Figura 1.

Trayectorias del envejecimiento cerebral según acumulación de cambios perjudiciales



Nota. Diferentes trayectorias del envejecimiento cerebral según acumulación de cambios perjudiciales. Por ejemplo, una persona puede tener factores genéticos, ambientales o del desarrollo que confieren un mayor índice de envejecimiento durante la vida (flecha azul). Alternativamente, alguien puede sufrir una lesión traumática o infección durante la vida adulta (flecha negra), que resulta en una trayectoria acelerada (flecha morada), o acentuada pero estable (flecha amarilla) del envejecimiento cerebral. Adaptado de Brain age and other bodily ‘ages’: implications for neuropsychiatry (p. 268) por Cole JH, 2019, *Molecular Psychiatry*, 24(2).

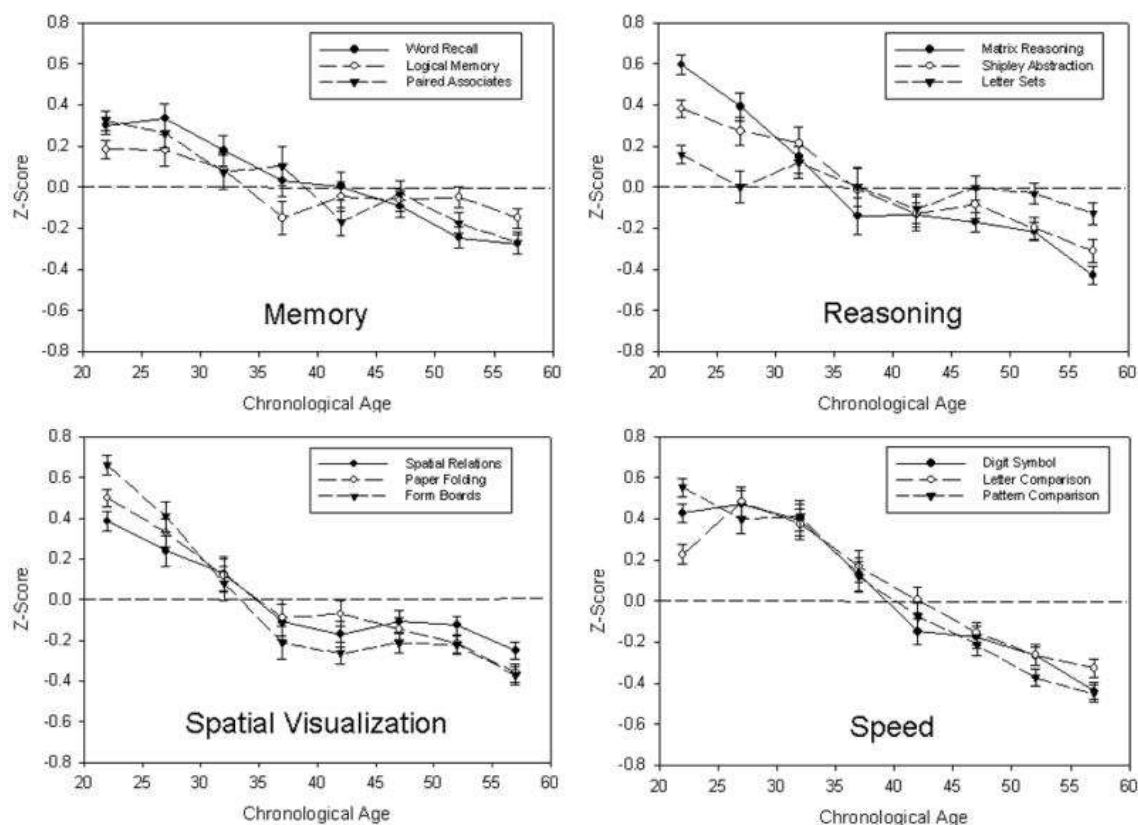
En conclusión, el envejecimiento saludable se acompaña de cambios estructurales y funcionales. Los cambios estructurales comprenden atrofia de la sustancia blanca y la sustancia gris, mientras que los cambios funcionales hacen referencia a cambios en la activación, conectividad funcional y neurotransmisores (Toepper, 2017).

1.4 EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS

El grado de habilidad en las diferentes funciones cognitivas es un importante predictor de éxito, salud y mortalidad a lo largo de toda la vida (Lövdén et al., 2020). No obstante, el rendimiento en las diferentes funciones cognitivas no es estable a lo largo de la vida y el efecto de la edad sobre éstas tampoco es el mismo (Figura 2). Por ello, para entender la influencia de la edad sobre las funciones cognitivas, es importante distinguir entre dos tipos de habilidades cognitivas. Por un lado, las habilidades relacionadas con tareas que implican conocimiento declarativo o procedimental como el vocabulario y el conocimiento del mundo denominadas como inteligencia cristalizada y, por otro lado, aquellas que implican un procesamiento cognitivo como, por ejemplo, memorizar y la velocidad de procesamiento que forman parte del constructo de inteligencia fluida. Estas dos inteligencias se correlacionan entre sí y se requiere una combinación de ambas para la mayoría de las tareas (Lövdén et al. 2020). No obstante, su evolución es diferente. Mientras que la inteligencia cristalizada se mantiene e incluso se incrementa con la edad, las funciones cognitivas que forman parte de la inteligencia fluida son más sensibles al paso del tiempo y sufren un mayor deterioro asociado a la edad. En concreto, inician un declive progresivo a partir de los 20-30 años y éste suele ser más claro hacia los 50-60 años (Salthouse, 2009).

Figura 2.

Cambios en las funciones cognitivas asociados a la edad



Nota. Adaptada de When does age-related cognitive decline begin (p.12). Salthouse (2009). *Neurobiology of Aging*, 30(4)

Las diferencias en el nivel del cambio de las funciones cognitivas de los individuos con la edad son, en parte, debidas a diferencias durante las experiencias vitales, estado de salud, estilo de vida, educación, factores de actitud y emocionales, estado socioeconómico y genética (IOM, 2015).

Hay un continuo cognitivo clínico que va desde el envejecimiento normal a la demencia degenerativa. El deterioro cognitivo sin demencia ha sido considerado frecuentemente una consecuencia normal del envejecimiento cerebral, pero también

puede indicar el comienzo de la demencia. El límite entre el envejecimiento normal y la demencia temprana se está convirtiendo en el principal foco de investigación (Allegri et al., 2010).

1.4.1 Trayectorias del envejecimiento cognitivo

1.4.1.1 Envejecimiento cognitivo normativo y la compensación neural

De acuerdo con las evidencias basadas en neuroimagen, Dumas (2015) concluyó que había diferencias en la activación cerebral en adultos mayores sanos comparándolos con adultos más jóvenes. Los adultos mayores requerían más áreas cortico-frontales para cumplir con el mismo nivel de precisión, apoyando la propuesta de que la activación adicional es el resultado de la compensación neural. También se pudo observar menor activación en áreas posteriores, indicando un cambio hacia un patrón de activación cerebral dominado por el córtex frontal, lo que podría indicar la dificultad de los adultos mayores para controlar el foco de atención. Hay tres conceptos importantes que se usan con frecuencia en estudios de envejecimiento cerebral y cognitivo: reserva, mantenimiento y compensación (Cabeza et al., 2018). La reserva se refiere a la acumulación de recursos cerebrales durante el ciclo vital, el mantenimiento a la preservación de estos recursos mediante una recuperación y reparación constantes y la compensación al despliegue de esos recursos en respuesta a demandas de tareas. Estos tres mecanismos podrían no solo respaldar los procesos saludables, sino también atenuar los procesos patológicos.

1.4.1.2 El deterioro cognitivo leve (DCL)

A finales de los años 80, el equipo de Reisberg (Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1988) definió el DCL como un estadio intermedio entre el recorrido desde cognición normal hasta demencia (Roberts & Knopman, 2013; Koepsell & Monsell, 2012). La entidad diagnóstica fue evolucionando según se fue conociendo más y mejor el envejecimiento cognitivo y los procesos de demencia y se le fueron añadiendo matices a sus criterios diagnósticos. Así, en la actualidad, el concepto de DCL es importante en el campo del envejecimiento y la demencia debido a que los sujetos con DCL tienen una alta tasa de progresión a demencia en un periodo de tiempo relativamente corto, es una entidad que incluye y diferencia el deterioro en dominios cognitivos en función de si existe afectación o no en la memoria (Roberts y Knopman 2013).

Haciendo referencia a los subtipos de DCL, si hay deterioro de la memoria se denomina DCL amnésico, mientras que la ausencia de deterioro en memoria y presencia de deterioro en uno o más dominios cognitivos no relacionados con la memoria (función ejecutiva, atención, lenguaje, habilidades visoespaciales) se define como DCL no amnésico. Complementariamente, el DCL puede referirse a deterioro de un solo dominio cognitivo o de varios. El DCL de múltiples dominios denota una mayor extensión de la enfermedad que el DCL de un solo dominio (Roberts & Knopman, 2013).

Petersen propuso en 1999 los criterios diagnósticos para el DCL amnésico más aceptados (Tabla 1). Posteriormente, el National Institute on Aging publicó una revisión para los criterios de DCL (Albert, et al., 2011). Estos consisten en: preocupación sobre un cambio en la cognición, deterioro de uno o más dominios cognitivos, preservación de independencia en las habilidades funcionales y ausencia de demencia. Adicionalmente,

los autores sugieren que en investigación se podrían usar criterios que incluyeran el uso de biomarcadores basados en neuroimagen y medidas de líquido cefalorraquídeo para determinar la probabilidad de progresión cognitiva y funcional de DCL a una etapa más severa de DCL o a demencia.

Tabla 1.

Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve amnésico (Pettersen et al., 1999)

- Pérdida subjetiva de memoria referidas por la persona y corroboradas por un informante fiable
- Objetivación de la alteración mnésica mediante pruebas neuropsicológicas corregidas por edad y escolaridad
- Preservación de la cognición general
- Desempeño normal de las actividades de la vida diaria
- Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.

En la población española, Lara et al. (2016) refirieron que la prevalencia de DCL en mayores de 50 años era del 9.6%, con tasas más altas en mujeres y en personas más mayores. El metaanálisis de Hu et al. (2017), que tuvo en cuenta estudios de distintos países, estimó que la prevalencia de DCL era del 16%. Petersen (2016), tras analizar datos de distintos estudios internacionales, calculó que la prevalencia de DCL en personas mayores de 60 años iba desde el 15% al 20%.

De acuerdo con Serrano et al. (2013) el subtipo de DCL más frecuente sería el DCL de múltiples dominios, aunque el mayor porcentaje de conversión a demencia se pudo ver en el DCL amnésico. Las variables que incrementan la probabilidad de conversión a demencia fueron la edad y la jubilación.

Algunas investigaciones (Chen et al., 2017; Albert et al., 2018) han tratado de examinar la progresión de la conversión de cognición normal a DCL. Estar lo suficientemente preocupado para buscar una evaluación clínica aumentaría la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo en los siguientes años, demostrando la importancia de las quejas cognitivas subjetivas como predictoras de un futuro deterioro cognitivo (Chen et al., 2017). Asimismo, una mayor dificultad para las tareas de la vida diaria y un mayor deterioro cognitivo en la línea basal incrementarían el riesgo para conversión a DCL. Se ha demostrado que hay cambios sutiles en la vida diaria presentes antes de detectar el deterioro cognitivo claro que son precursores de enfermedad temprana y posterior deterioro cognitivo. Por ejemplo, los síntomas funcionales tempranos incluirían dificultad para conducir y seleccionar ropa, faltar a citas y problemas en el trabajo (Leifer, 2009). Los síntomas conductuales tempranos comprenderían cambios sutiles en la personalidad, aislamiento social y depresión. Aunque las quejas sobre la memoria suelen ser el origen de una consulta, otros síntomas cognitivos tempranos abarcarían dificultad para encontrar palabras y extraviar objetos (Leifer, 2009). Además, se ha manifestado que la demencia puede causar problemas con el manejo del dinero años antes del diagnóstico (Nicholas et al., 2021). Complementariamente, se ha indicado que es factible predecir en una base individual qué individuos cognitivamente normales son más propensos a progresar a DCL (Albert et al., 2018). Para este fin, sería necesario evaluar varias medidas como líquido cefalorraquídeo (Ferreira et al., 2014; Mavroudis et al., 2019), β -amiloide (Ma et al., 2014; Jansen et al., 2015), tau (Mitchell, 2009; Monte Argilés, 2010), volumen hipocampal (Peng et al., 2014; Shi et al., 2009) y de la corteza entorrinal (secundado por Tabatabaei-Jafari et al., 2015; Howett et al., 2019), genotipo *APOE* (Elias-Sonnenschein et al., 2011; Jiang et al., 2017) y test cognitivos (Breton et al., 2019; Tsoi et al., 2015).

No obstante, algunos estudios han hallado que la transición desde un diagnóstico de DCL a la cognición normal es bastante común (Koepsell & Monsell; 2012; Pandya et al., 2017). De acuerdo con Koepsell y Monsell (2012), algunos factores están significativamente asociados con una cognición mejorada un año después del diagnóstico de DCL, entre estos destacaron tener DCL no amnésico y menos severo, no tener el alelo *APOE ε4* y la atribución de DCL a otra condición médica.

1.4.1.3 La demencia

La demencia se caracteriza por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal (WHO, 2020). Representa una reducción en el nivel de funcionamiento previo y tiene como resultado el deterioro de las actividades de la vida diaria (Buffington et al., 2013). Según la OMS (WHO, 2020), hay alrededor de 50 millones de casos de demencia en todo el mundo, diagnosticándose cerca de 10 millones de casos nuevos cada año. De todas las demencias, la más común es la del tipo EA, que ocupa del 60% al 70% de los casos. Es de gran relevancia destacar que la demencia tiene un impacto físico, psicológico, social y económico no solo en la persona que la padece, sino también en sus cuidadores, familiares y en la sociedad.

Sobre las investigaciones llevadas a cabo en España (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019), la prevalencia de la EA es de 0.05% en personas de 40 a 65 años, 1.07% en personas de 65 a 69 años, 3.4% en personas de 70 a 74 años, 12.1% en personas de 80 a 84 años y 39.2% en mayores de 90 años. Teniendo en cuenta estos datos de prevalencia, las personas afectadas por demencia en España superarían los 700.000 casos en los mayores de 40 años. Es más, en 2050 esta cifra rondaría los dos millones de

personas. No obstante, los datos anteriores son estimaciones, ya que no se cuenta con información de cifras reales sobre las personas con diagnóstico de EA.

Tanto el envejecimiento normal como la EA se relacionan con cambios en la cognición, volumen de sustancia gris y blanca, activación neural, conectividad funcional y neurotransmisión (Toepper, 2017). Por ello, el diagnóstico temprano de la EA sigue siendo un reto. No obstante, cada vez existen mejores herramientas para su diagnóstico desde las diferentes vertientes (neuropsicología, neuroimagen, biomarcadores).

Para una mejor comprensión de la demencia, la diferenciación mencionada por Buffington et al. (2013) se centra en si el proceso patológico implica estructuras corticales o subcorticales. Por un lado, las demencias corticales son normalmente progresivas y degenerativas y suelen estar asociadas con habilidades de lenguaje deterioradas (afasia), coordinación motora (apraxia), percepción (agnosia), razonamiento y resolución de problemas, aprendizaje y memoria. Por otro lado, las demencias subcorticales pueden ser progresivas, estáticas o reversibles y están asociadas con enlentecimiento cognitivo, emocionalidad (por ejemplo, apatía, irritabilidad, depresión) y déficits en atención, activación y velocidad de procesamiento.

Shaik y Varma (2012) refirieron que el historial, los signos neurológicos y los patrones de déficits neuropsicológicos señalan el diagnóstico clínico en varias demencias. Los autores incluyeron la EA y la degeneración frontotemporal en las demencias corticales. Dentro de las demencias subcorticales introdujeron la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la parálisis supranuclear progresiva. Además, también establecieron una clasificación para demencias cortico-subcorticales, mencionando la demencia con cuerpos de Lewy, y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

En cuanto a los tipos de demencia más comunes, destacan la EA, demencia frontotemporal, demencia vascular y demencia con cuerpos de Lewy.

La cognición normal y la EA están caracterizadas por diferencias cualitativas y cuantitativas (Toepper, 2017). Aunque tanto las personas con EA como aquellas con envejecimiento cognitivo normal muestran disfunciones de memoria, déficits ejecutivos y enlentecimiento cognitivo, en el caso de los pacientes con EA hay una alteración de la memoria más acentuada. Las personas con deterioro cognitivo normal presentan un patrón con una mayor disfunción ejecutiva y velocidad de procesamiento reducida. Sobre las diferencias estructurales, en el caso de las personas con EA se observa una mayor pérdida de volumen de sustancia gris, estando más equilibrada la pérdida de sustancia blanca y gris en sujetos mayores sanos. De la misma manera, el deterioro estructural relacionado con EA parece seguir una gradiente postero-anterior, mientras que en el caso de deterioro asociado a la edad sigue más una gradiente antero-posterior. Haciendo alusión a los cambios cerebrales funcionales, las personas con EA parecen presentar cambios de activación en regiones medio-temporales asociadas a déficits de memoria, mientras que las personas mayores sanas muestran cambios de activación en el córtex prefrontal asociado a alteraciones en funciones ejecutivas.

El proceso neuropatológico de la EA comprende la acumulación de ovillos neurofibrilares y placas de péptido β - amiloide. El hipocampo y el lóbulo temporal adyacente se ven afectados pronto en el curso de la enfermedad, siendo la causa de la pérdida de memoria característica de la EA. A medida que los ovillos y las placas progresan a las regiones frontales y parietales del cerebro, los síntomas cognitivos avanzan (juicio, búsqueda de palabras, orientación temporal afectados, etc.). Al final de la enfermedad, los pacientes suelen manifestar cambios en la personalidad, conducta

agitada o ambos. El curso de la enfermedad desde que empiezan los síntomas hasta el fallecimiento podría durar de seis a nueve años (Buffington et al., 2013).

La EA se suele dividir en tres etapas considerando el deterioro cognitivo (Vermunt et al., 2019):

- La primera, la fase preclínica, se caracteriza por una habilidad cognitiva normal.
- La segunda, la etapa prodrómica se caracteriza por un patrón de DCL.
- Por último, en la fase de demencia, destaca el deterioro funcional.

Es de suma importancia señalar que, según estos autores, la estimación de la duración de la EA es más precisa si se tienen en cuenta la edad, el sexo, el entorno, el genotipo del *APOE* y los niveles de tau en el líquido cefalorraquídeo, estando el género masculino, entorno clínico, genotipo *APOE* $\epsilon 4$ y niveles anómalos de tau en el líquido cefalorraquídeo relacionados con una duración menor de las etapas.

La demencia frontotemporal es la segunda forma de demencia más común en personas menores de 65 años y describe un conjunto de síndromes neurocognitivos que se manifiestan con deterioro de las funciones ejecutivas, cambios en la conducta y disminución de la competencia lingüística. Como su nombre indica, se debe a una degeneración de los lóbulos frontal y temporal y se divide en dos categorías, el subtipo conductual y el subtipo de lenguaje (Young et al., 2018).

La demencia vascular puede ir sola o combinada con la EA (Lee, 2011). Los infartos cerebrales múltiples debidos a patologías de los vasos sanguíneos cerebrales o cambios isquémicos subcorticales destacan como sus causas. Los síntomas clínicos dependen de la localización y tamaño de la lesión, no habiendo un perfil característico de demencia

vascular, pese a ser común la alteración de las funciones ejecutivas. La demencia vascular puede prevenirse potencialmente mediante la identificación y tratamiento de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La demencia con cuerpos de Lewy es un trastorno neurodegenerativo asociado a la edad que produce un deterioro cognitivo progresivo que interfiere en la vida diaria de quien lo padece (Outeiro et al., 2019). En lo referido a la neuropatología, se caracteriza por la acumulación de agregados de proteína α -sinucleína en cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy, similar a la enfermedad de Parkinson. Según Buffington et al. (2013) el perfil cognitivo está marcado por un deterioro prominente de la atención, funcionamiento visoespacial, funcionamiento ejecutivo, alteración del sueño, síntomas extrapiramidales, alucinaciones visuales y fluctuaciones en atención y estado de alerta.

1.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ENVEJECIMIENTO COGNITIVO

El cerebro es un conjunto de redes complejas que están conectadas estructural y funcionalmente. Estas redes pueden verse influenciadas positiva o adversamente por varios tipos de factores genéticos y ambientales (Pietzuch et al., 2019). En las siguientes líneas se van a exponer los factores modificables y no modificables que pueden influir en el envejecimiento cognitivo.

1.5.1 Factores Modificables

1.5.1.1 Años de escolaridad, reserva cognitiva y estimulación cognitiva

Haciendo alusión a la relación entre los años de escolaridad y el deterioro cognitivo, hay múltiples opiniones. Algunos autores (Lövdén et al., 2020; Lenehan et al., 2015; Berggren et al., 2018) sostienen que, aunque hay pocas evidencias sobre la educación moderando el deterioro cognitivo, las personas con un nivel educativo más alto tendrían un nivel mayor de funcionamiento cognitivo. Es decir, los logros educativos contribuirían a las diferencias individuales en habilidades cognitivas que surgen en la edad adulta temprana y persisten en una edad mayor (Lövdén et al., 2020).

También se ha argumentado que niveles mayores de educación predicen mayor nivel de función cognitiva y un ritmo más lento de deterioro cognitivo (Foverskov et al., 2018). Los factores demográficos indican que un nivel educativo menor de 12 años y la falta de estudios muestran un riesgo más elevado de desarrollar demencia (Al-khateeb et al., 2014).

Dos términos que suelen relacionarse con frecuencia son el nivel educativo y la reserva cognitiva. El concepto de reserva cognitiva se ha propuesto para justificar la disyunción

entre el grado de daño cerebral o patología y sus manifestaciones clínicas (Stern, 2009). La reserva cognitiva postula que las diferencias individuales en los procesos cognitivos o redes neurales subyacentes al rendimiento en las tareas permiten a algunas personas afrontar mejor el daño cerebral.

El desarrollo de la reserva cognitiva se asocia con predisposición genética y exposición e interacción con entornos favorables (educación, involucrarse en actividades cognitivamente estimulantes y ocupación) (Allegri et al., 2010). Adicionalmente, investigaciones recientes han indagado más en factores de estilo de vida, conductas cognitivamente estimulantes y factores de personalidad (Stern, 2012). Es más, las aportaciones a la reserva vienen de distintas fuentes, la reserva cognitiva no es una entidad fija y puede cambiar a lo largo de la vida en función de las conductas y las exposiciones de la persona. La reserva cognitiva es dinámica, pero es más susceptible al cambio en la vida temprana. Un estilo de vida activo, comprometido, enfatizando la actividad mental y los logros educacionales en la edad temprana, podrían tener un impacto positivo en el funcionamiento cognitivo en el envejecimiento (Fritsch et al., 2007).

Un nivel mayor de educación podría mejorar la eficiencia, capacidad y flexibilidad para procesar las tareas y permitir a los individuos lidiar o compensar mejor los cambios cerebrales producidos por la edad (Foverskov et al., 2018). De igual manera, Allegri et al. (2010) demostraron que había un mayor riesgo para pasar de DCL a demencia con el aumento de la edad, falta de ocupación de las personas mayores, nivel bajo de educación y dificultades para hacer frente a situaciones comunes. Esto es, los factores de riesgo más significativos para convertir el DCL en demencia fueron los relacionados con la reserva cognitiva. Una mayor reserva cognitiva se asociaría con prevalencia de demencia reducida en la línea base, pero no con el riesgo de incidencia de demencia en cinco años

(Lavrencic et al., 2018). Asimismo, una mayor reserva cognitiva se relacionaría con una función cognitiva mejor en la línea base.

Por el contrario, otras investigaciones (Wilson et al., 2019; Berggren et al., 2018; Dias et al., 2015) no han relacionado el nivel educativo con el deterioro cognitivo. Wilson et al. (2019) declararon que la educación no se asociaría con una tasa de deterioro cognitivo más lenta y no disminuiría la relación perjudicial entre condiciones neurodegenerativas y cerebrovasculares con trayectorias cognitivas. En cambio, según estos autores, un mayor nivel educativo sí se relacionaría con una menor probabilidad de sufrir infartos cerebrales macroscópicos y microscópicos. La educación no alteraría el índice de deterioro cognitivo en habilidades visoespaciales, conocimiento semántico y memoria episódica (Berggren et al., 2018). En la revisión de Dias et al. (2015) se determinó que la educación parecía tener implicaciones en la reserva cognitiva reforzando las habilidades cognitivas, aunque no parecía tener impacto en el deterioro cognitivo. Además, la reserva cognitiva aparentaba tener un efecto beneficioso en las funciones ejecutivas y memoria episódica.

Por último, algunos estudios se han centrado en la estimulación cognitiva en la última etapa de la vida en gente cognitivamente normotípica (Thow et al., 2018; Park et al., 2019) o con demencia (Spector et al., 2011; Piras et al., 2017). Los enfoques de estimulación cognitiva y orientación a la realidad suponen una implicación en una variedad de actividades y debates centrados en la mejora general del funcionamiento cognitivo y social (Clare & Woods, 2004).

La estimulación mental compleja resultado de una educación más extensa en la vejez tendría como efecto un conocimiento cristalizado mejorado, pero no habría cambio en las funciones cognitivas fluidas (Thow et al., 2018). El metaanálisis de Noble et al. (2021) determinó que participar en una educación formal y aprender contribuía a un mayor

bienestar, calidad de vida, función cognitiva sana, autodependencia y sentimiento de pertenencia en adultos mayores. La revisión sistemática de Matyas et al. (2019) reportó una asociación positiva entre actividades cognitivamente estimulantes y reducción de la incidencia de demencia y un mejor desempeño en los test cognitivos.

En la misma línea, Park et al. (2019) establecieron que la estimulación cognitiva en adultos sanos con función cognitiva normal parecía ser efectiva para mejorar la función cognitiva general. Aun así, se observaron diferencias en el desempeño cognitivo en habilidad visoespacial, ejecutiva, lenguaje y memoria en los grupos de edad, teniendo efectos distintos en menores de 80 años y mayores de 80 años.

Haciendo referencia a la estimulación cognitiva en personas con demencia, Spector et al. (2011) detallaron que los grupos de estimulación cognitiva beneficiaban a los participantes en múltiples formas; la gente afirmaba sentirse más positiva, relajada, y segura en los grupos y referían notar mejoras en memoria, concentración y estado de alerta. Tras la terapia de estimulación cognitiva las personas con demencia vascular mostrarían un funcionamiento cognitivo general mejorado y una mejor calidad de vida percibida (Piras et al., 2017).

1.5.1.2 Nivel socioeconómico

El estatus socioeconómico es un factor que puede influenciar la función cognitiva. La Asociación Americana de Psicología define el nivel socioeconómico como la posición o clase social de un individuo o un grupo. Frecuentemente se mide mediante una combinación de educación, ingresos y ocupación.

En este punto, es relevante mencionar que, en la población española, la incidencia de DCL en adultos mayores se asociaría con características individuales y contexto

socioeconómico. El riesgo de desarrollar DCL sería casi el doble en participantes con nivel socioeconómico más bajo comparándolos con los del grupo del nivel socioeconómico más alto (Fernández-Blázquez et al., 2020). El nivel socioeconómico se ha asociado de manera independiente con la velocidad de procesamiento en hombres y mujeres mayores de 60 años, incluso después de controlar los logros educativos (Zhang et al., 2015).

La población mayor con un nivel socioeconómico bajo tendría mayor riesgo de deterioro de la función cognitiva (Koster et al., 2005). Es más, esta relación no estaría mediada por factores biomédicos. Otras investigaciones le han dado importancia al nivel social subjetivo, ya que se ha establecido que, independientemente del nivel socioeconómico objetivo, un nivel social subjetivo más bajo se relacionaría con una peor memoria inicial, pero no con un deterioro cognitivo posterior (Zahodne et al., 2018). De este modo, se han aportado evidencias preliminares de los efectos perjudiciales del estrés social en el envejecimiento cognitivo.

También se ha encontrado, como ya se ha mencionado previamente, que un nivel socioeconómico mayor se asociaría con un mejor desempeño cognitivo en línea base, pero no podría proteger contra la tasa de deterioro de funcionamiento cognitivo de las personas mayores (Yang et al., 2016).

Adicionalmente, hay estudios que se centran en el nivel socioeconómico en la infancia y el envejecimiento cognitivo. Aartsen et al. (2019) concluyeron que las personas mayores con un nivel socioeconómico bajo en la infancia tenían menores niveles de funcionamiento cognitivo que aquellos con un nivel socioeconómico más aventajado. El nivel socioeconómico de la infancia influye en la cognición (especialmente en lenguaje y funciones ejecutivas) en la edad adulta. Se han encontrado evidencias consistentes de que

el nivel socioeconómico de la infancia se asociaría con los niveles de cognición a los 65 años (Greenfield & Moorman, 2019).

El nivel socioeconómico también se relaciona fuertemente con la dieta y con los factores de riesgo vascular, siendo ésta un relevante factor modificable que afecta al envejecimiento. La revisión de Wright et al. (2018) concluyó que en personas con un nivel socioeconómico bajo una dieta saludable podría ser más beneficiosa para la función cognitiva. De la misma forma, se ha encontrado asociación entre el nivel socioeconómico y el riesgo cardiovascular (Jenkins & Ofstedal, 2014) pudiendo representar la dieta un factor explicativo para esta asociación (Psaltopoulou et al., 2017).

1.5.1.3 Factores de riesgo vascular

Son varios los estudios que han tratado de esclarecer la relación entre los factores de riesgo vascular y el funcionamiento cognitivo en las personas mayores.

La dislipidemia representa un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular importante, se ha demostrado que niveles altos de colesterol Total (TC) asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y niveles bajos de TC asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se asocian con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Zuliani et al., 2017). El TC está presente de forma abundante en el tejido cerebral y tiene un papel importante tanto en los procesos fisiológicos como en los patológicos (Van Vliet, 2012). Es un componente esencial de las membranas y funciona como un regulador de la permeabilidad de iones y, consecuentemente, como un regulador de transducción de señal. Asimismo, el TC es fundamental para la formación de sinapsis, maduración y el mantenimiento de la plasticidad sináptica. Como se ha demostrado que el contenido de

TC del cerebro disminuye con el aumento de la edad, todas las funciones mencionadas podrían deteriorarse y llevar a una disminución de la función cognitiva. Es relevante destacar que, el colesterol de membrana tiene un rol importante en la producción de β -amiloide, un mayor nivel de TC circulando incrementa la acumulación de β -amiloide (Van Vliet, 2012). Niveles mayores de LDL-C y menores de HDL-C en ayuno se asociarían con mayor amiloide en el cerebro independientemente del genotipo *APOE* (Reed et al., 2014).

Por otro lado, Van Vliet (2012) determinó que el TC se asociaba con la función cognitiva en adultos mayores, pero esa relación estaba muy influenciada por la edad. Los sujetos con un mayor nivel de TC en la vida media parecían tener un mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo en la vejez. Un mayor nivel de TC en línea base y concentración de LDL estarían significativamente relacionados con un deterioro cognitivo global más rápido (Ma et al., 2017). Niveles más altos de TC y LDL se relacionarían con velocidad de respuesta deteriorada en tareas de memoria de reconocimiento, memoria de trabajo y procesamiento inhibitorio (Stough et al., 2019). En la investigación de McFarlane et al. (2020) se manifestó que las concentraciones de TC y LDL eran mayores en el grupo de DCL y menores en el grupo de demencia leve y cognición normal respectivamente.

Contrario a los resultados anteriores, un nivel TC bajo-normal podría relacionarse con una función cognitiva reducida y atrofia cerebral en regiones implicadas en enfermedades neurodegenerativas (Yang et al., 2020). Es más, niveles más bajos de TC se relacionarían con fluidez semántica reducida y volumen de sustancia gris disminuido en regiones medio temporales. A su vez, en participantes con niveles altos, no se halló asociación entre el nivel de TC y el desempeño cognitivo y volumen de sustancia gris. Niveles bajos de TC

en la vejez podrían reflejar una enfermedad subyacente y asociarse con una prevalencia aumentada de demencia y deterioro cognitivo (Van Vliet, 2012). Niveles bajos de TC podrían indicar un deterioro cognitivo potencial en los adultos mayores (Lv et al., 2016).

La dislipidemia y la hipertensión contribuirían a diferentes procesos neurodegenerativos en el DCL (Cheng et al., 2020). La dislipidemia, especialmente un mayor nivel de LDL, se asociaría con neurodegeneración específica de EA, mientras que la hipertensión contribuiría a patología cerebrovascular. Es más, la terapia con estatinas para la dislipidemia tendría un efecto importante en la reducción de la velocidad de conversión de DCL a demencia. El metaanálisis de Zhou et al. (2020) sostiene que una concentración elevada de LDL podría ser un factor de riesgo potencial para la EA. Esta asociación es fuerte en pacientes de 60 a 70 años, pero va disminuyendo con el avance de la edad. En la misma línea, Sáiz-Vazquez et al. (2020) argumentaron en su metaanálisis que el LDL-C influía en el desarrollo de EA. Estudios han señalado la hipertensión como un factor de riesgo importante para patología cerebrovascular (Park et al., 2011; O'Donnell et al., 2010).

También sobre la medicación, varios estudios recalcan el factor protector de la terapia antihipertensiva en la cognición (Duron & Hanon, 2008; Gupta et al., 2020). Las medicaciones antihipertensivas podrían ser beneficiosas para prevenir el deterioro cognitivo y la demencia, es más, no solo la demencia vascular, la EA también (Rouch et al., 2015). Coincidiendo con estos resultados, Ding et al. (2020) señalaron que las personas con tensión arterial alta que usaban antihipertensivos tenían un riesgo reducido de desarrollar demencia comparándolos con aquellos que no tomaban antihipertensivos.

Otro factor importante en la relación entre TC y función cognitiva es la homocisteína. La homocisteína es un aminoácido producido en el metabolismo de la metionina y hay

evidencias de que niveles altos de homocisteína se asocian con deterioro de las funciones cognitivas y demencia (García & Zanibbi, 2004). En participantes con niveles normales de homocisteína, los niveles altos y bajos de TC se asociarían con puntuaciones cognitivas más bajas (Cheng et al., 2014). Por el contrario, en individuos con niveles altos de homocisteína, no se halló relación entre TC y cognición. Ganguli et al. (2014), en cambio, propusieron que niveles altos de homocisteína se relacionaban con un deterioro más rápido de las funciones ejecutivas.

La proteína C reactiva (CRP) se sintetiza en el hígado y sus niveles aumentan como respuesta a la inflamación (Nehring et al., 2020). La inflamación sistémica caracterizada por concentraciones elevadas de CRP se ha relacionado con enfermedad cardiovascular, deterioro funcional, discapacidad física y mortalidad en las personas mayores (Cesari et al., 2009). Haciendo alusión a la relación entre la CRP y el funcionamiento cognitivo, se han encontrado diferencias significativas entre los participantes con mayores niveles de CRP en deterioro cognitivo en comparación con los que tenían niveles más bajos (Zheng & Xie, 2018). Es decir, niveles elevados de CRP podrían ser un biomarcador útil para identificar a los individuos en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia. Coincidiendo con lo anterior, Ganguli et al. (2014) asociaron mayores niveles de CRP con una peor función ejecutiva. El nivel de CRP podría usarse como un marcador de deterioro cognitivo en personas con demencia, ya que se ha concluido que las personas mayores con niveles altos de CRP tendrían más probabilidades de deterioro de la memoria y habilidades visoespaciales (Noble et al., 2010).

1.5.1.4 Actividad física

Son varias las revisiones que señalan el efecto beneficioso de la actividad física en la cognición en la vejez (Lautenschlager & Almeida, 2006; Klimova & Dostalova, 2020). La mejora del ejercicio físico en la cognición podría deberse a las adaptaciones beneficiosas de la fisiología vascular y la mejora del acoplamiento neurovascular (Barnes, 2015) así como su rol modulador sobre algunos neurotransmisores. Se han mostrado evidencias preliminares del importante papel protector de la actividad física en la prevención del deterioro cognitivo asociado a la edad y en la mejora de la función cognitiva en adultos mayores (Lü et al., 2016).

Las intervenciones basadas en el ejercicio podrían tener un efecto positivo en la reducción del riesgo de desarrollar demencia y mejorar algunos dominios cognitivos, consiguiéndose los mayores beneficios mediante ejercicios aeróbicos. La actividad aeróbica beneficiaría la función cognitiva en personas mayores sin deterioro cognitivo (Busse et al., 2009). En el caso de la demencia, Guure et al. (2017) manifestaron que la actividad física era más protectora para la EA que para otros tipos de demencia o deterioro cognitivo.

También se han hecho distinciones entre ejercicio de habilidad abierta, que requiere que el individuo responda a cambios impredecibles y frecuentes del entorno durante la actividad, y ejercicio de habilidad cerrada, predictivo y auto orientado. La actividad física de habilidad abierta se asociaría con mejor inhibición, rastreo visual y flexibilidad cognitiva mientras que la actividad física de habilidad cerrada se relacionaría con mejor atención selectiva y percepción visoespacial (Ingold et al., 2020).

Por otro lado, la investigación de Chan et al. (2005) comparó la memoria de personas mayores que practicaban ejercicio cardiovascular y ejercicio mente-cuerpo con personas

mayores que no hacían ejercicio regularmente. Los participantes de los grupos de ejercicio cardiovascular y ejercicio mente-cuerpo presentaron niveles similares en la función de memoria y su aprendizaje y memoria fueron mejores que los del grupo que no se ejercitaban.

Hay una gran probabilidad de que las actividades sociales, cognitivas y físicas interactúen en la habilidad para mantener el desempeño cognitivo durante el envejecimiento (Miller et al., 2012) y reducir el riesgo de deterioro cognitivo (Langa & Levine, 2014). Por ello, la mejor prescripción para intervenciones en el estilo de vida debería basarse en actividades físicas, sociales y mentales. Por otra parte, también se ha encontrado que el ejercicio tanto mental como físico podría conllevar beneficios similares, ya que en el estudio de Mortimer et al. (2012) los participantes del grupo de interacción social y ejercicio no aeróbico mostraron un aumento en el volumen cerebral total y mejoras en distintas medidas neuropsicológicas. Sin embargo, en el grupo de los individuos que realizaron ejercicio aeróbico no se encontraron cambios estadísticamente significativos. En el estudio de Miu et al. (2008), aunque sí hubo un mejor desempeño en el aspecto físico, no hubo diferencias significativas entre los grupos en las funciones cognitivas. Otros estudios como el de Legault et al. (2011) hallaron que participar en intervenciones de actividad física y mental no produciría mejoras significativas en la medida general o en funciones ejecutivas y memoria episódica después de cuatro meses (Legault et al., 2011).

La literatura en el ámbito de las intervenciones de estilo de vida presenta resultados inconsistentes probablemente relacionados con variables genéticas y ambientales de los participantes; el tipo y la duración de las evaluaciones; el tipo, la duración, la frecuencia,

la intensidad y la adherencia de las intervenciones, así como variables metodológicas del diseño, como el tipo de grupo control y las aproximaciones estadísticas.

1.5.1.5 Dieta

La nutrición es importante para la optimización de la cognición como una medida preventiva para la enfermedad neurológica (Power et al., 2019). Las evidencias de estudios observacionales sugieren que los factores de la dieta incluyendo antioxidantes, ácidos grasos, ácido fólico y vitamina B se asocian con una incidencia más baja de deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular y demencia (Smith & Blumenthal, 2016). No obstante, pocas intervenciones han referido los efectos positivos de los suplementos nutricionales en el resultado cognitivo. Asimismo, algunas investigaciones destacan el efecto protector de los patrones dietéticos antiinflamatorios, especialmente la dieta mediterránea, contra el deterioro cognitivo en personas mayores, pero las asociaciones causales entre la dieta y EA siguen sin estar claras (McGrattan et al., 2019). Una alta adherencia a la dieta mediterránea se ha relacionado con un deterioro cognitivo más lento, riesgo reducido de desarrollar DCL, riesgo reducido de conversión de DCL a EA y riesgo reducido de EA (Féart et al., 2010). Además, una adherencia más estricta a la dieta mediterránea se ha asociado con un menor riesgo de deterioro cognitivo, pero no con un deterioro de la función cognitiva más lento y el genotipo *APOE* no influenciaba la relación (Keenan et al., 2020). Por otra parte, el patrón dietético de adultos de Estados Unidos en la edad mediana no se asociaría con la velocidad de procesamiento, fluidez verbal, memoria o demencia incidente en la vejez (Dearborn-Tomazos et al., 2019).

Algunos factores de la dieta comparten mecanismos similares a los del ejercicio y pueden complementar la acción de la actividad física. Por lo tanto, el ejercicio y la gestión

de la dieta parecen ser estrategias no invasivas y efectivas para contrarrestar los trastornos neurológicos y cognitivos (Gomez-Pinilla & Hillman, 2013).

1.5.2 Factores No Modificables

1.5.2.1 Factores genéticos

Las diferencias genéticas explican alrededor del 15-25% de la variación de la esperanza de vida en humanos (Broer and van Duijn, 2015). Uno de los aspectos más estudiados en la literatura de los últimos años es la identificación de genes implicados en el envejecimiento cognitivo y el diferente rol que ejercen sus alelos para determinar las diferencias individuales en este proceso. Existen evidencias a nivel conductual y neural que sugieren que los efectos de las variaciones genéticas comunes se vuelven más fuertes en la vejez, representando una mayor varianza entre adultos mayores que entre adultos jóvenes (Papenberg et al., 2015). Esto se explicaría porque las influencias genéticas podrían ser más fuertes cuando los recursos del cerebro disminuyen con la edad. No obstante, la influencia y el mecanismo subyacente del riesgo poligénico sobre la cognición y el cerebro todavía no están definidos (Fan et al., 2019).

Dos de los genes más ampliamente estudiados en relación con el envejecimiento cognitivo y los procesos de demencia son la *Apolipoproteína E* y el *Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)*.

1.5.2.1.1 Genotipo APOE

El gen *APOE*, ubicado en el cromosoma 19, está ampliamente relacionado con la longevidad, demencia, y deterioro de las funciones cognitivas (Fan et al., 2019). Los mecanismos biológicos subyacentes por los cuales el gen tiene un papel tan relevante en

la cognición son su implicación en el metabolismo lipídico, de β -amiloide y en la función mitocondrial (Liu et al., 2013; Carter, 2005. H.-K. Chen et al., 2011), en procesos neuroinflamatorios y de reparación neural (Zhao et al., 2018), así como su relación con la densidad de las espinas dendríticas y la complejidad de la red neuronal (Dumanis et al., 2009; Ji et al., 2003). Sus tres variantes alélicas clásicas ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), con seis posibles combinaciones genotípicas (*APOE- $\epsilon 2/\epsilon 2$* , *APOE- $\epsilon 2/\epsilon 3$* , *APOE- $\epsilon 2/\epsilon 4$* , *APOE- $\epsilon 3/\epsilon 3$* , *APOE- $\epsilon 3/\epsilon 4$* , *APOE- $\epsilon 4/\epsilon 4$*), se relacionan con diferente riesgo/beneficio para la cognición. Así, la variante $\epsilon 3$, que es la más frecuente en la población (60-90%), se considera neutra mientras que la variante $\epsilon 4$, la segunda más frecuente se considera generalmente como una variante con un efecto detrimental sobre la cognición y fuertemente relacionado con la EA. Tener al menos un alelo $\epsilon 4$ se asociaría con un deterioro cognitivo más rápido (Todd et al., 2018) y con una tasa de deterioro de memoria ligeramente más rápida desde la media edad hasta el inicio de la vejez (Rawle et al., 2018). Esto podría deberse al efecto pleiotrópico del gen que haría que los efectos del *APOE $\epsilon 4$* se manifestaran de forma más intensa y negativa en la última etapa de la vida (Rawle et al., 2018).

Finalmente, la variante $\epsilon 2$, la menos frecuente, es considerada a grandes rasgos como el alelo neuroprotector y promotor de la longevidad (Fan et al., 2019) siendo un factor protector contra la EA (NIA, 2019; Gong et al., 2020). Más concretamente, el alelo $\epsilon 2$ ha demostrado tener influencias protectoras específicas en memoria inmediata, función ejecutiva y volumen del hipocampo durante la progresión de la EA. Además, los portadores del alelo $\epsilon 2$ presentan un desempeño ligeramente mejor en memoria episódica (Sinclair et al., 2017).

No obstante, existe cierta controversia sobre el papel protector/detrimental de sus alelos y algunos autores cuestionan el papel dañino del alelo $\epsilon 4$ encontrando algunos de ellos incluso efectos neuroprotectores (Bunce et al., 2014; Juva et al., 2000; Kim et al., 2002; Salo et al., 2001; Dowell et al., 2016; Jochemsen et al., 2012; Lancaster et al., 2016; Rusted et al., 2013). Por otro lado, otros autores cuestionan el papel neuroprotector de $\epsilon 2$ en diversas poblaciones. Por ejemplo, Gesierich et al. (2016) encontraron que se relacionaba con mayor volumen en las hiperintensidades en pacientes CADASIL, Lancaster et al. (2016) reportó un efecto detrimental de $\epsilon 2$ sobre la atención sostenida en adultos de 45-55 años; y, en niños, Shaw et al. (2007) ya mostró que en función del genotipo *APOE* presentaban diferencias neuroanatómicas desde el inicio de la vida que podrían sustentar las diferencias en cognición. Estos resultados se deben a la complejidad interaccional que existe entre el gen y otros factores como la edad (efecto pleiotrópico del gen), el sexo, el nivel educativo de los participantes, los diferentes dominios cognitivos evaluados y aspectos relativos al riesgo cardiovascular como es el perfil lipídico o inflamatorio entre otros. Además, la escasa representatividad poblacional del alelo $\epsilon 2$ (con frecuencias alélicas de ~8% en población europea) dificulta su estudio.

1.5.2.1.2 Genotipo *BDNF*

El gen *BDNF*, ubicado en el cromosoma 11, tiene un importante rol en la supervivencia y crecimiento neuronal, sirve como un modulador de neurotransmisores y participa en la plasticidad neuronal, lo que es esencial para el aprendizaje y la memoria (Bathina & Das, 2015). Recientemente, se ha demostrado que un polimorfismo de un nucleótido en el gen *BDNF*, resultando en una sustitución de valina a metionina (*Val66Met*), podría llevar a deterioro de la memoria y a susceptibilidad a trastornos neuropsiquiátricos (Bath & Lee,

2006). A pesar de que no existe un consenso sobre el papel neuroprotector/detrimental de sus alelos, el alelo *Met* estaría potencialmente asociado con una influencia perjudicial en el nivel de funcionamiento cognitivo en adultos mayores y podría aportar un riesgo aumentado de progresión de la demencia (Brown et al., 2020). Sus portadores tendrían deterioro en los procesos de almacenamiento y recuperación de información (Azeredo et al., 2017). Por ello, el polimorfismo *Val66Met* podría ser un factor de riesgo asociado con deterioro cognitivo. Igualmente, el polimorfismo *Val66Met* del *BDNF* se relacionaría con el deterioro cognitivo en una muestra con individuos con riesgo elevado de EA (Boots et al., 2017). Comparados con los homocigotos *Val/Val BDNF*, los portadores de *Met* presentarían un deterioro más pronunciado en los dominios cognitivos de aprendizaje verbal y memoria y velocidad y flexibilidad (Boots et al., 2017).

Contrario a estos resultados, también se ha hallado que el alelo *Met* se asocia con un mejor desempeño en tests que implican cambio de tareas en personas mayores (Gajewski et al., 2011). Para ello, el cambio de tarea tendría que ser desencadenado por procesos de memoria de trabajo. En la misma línea, Erickson et al. (2008) concluyeron que el polimorfismo del *BDNF* influencia la tasa de deterioro cognitivo en un periodo de 10 años en adultos mayores. Los homocigotos de *Val* experimentaron un deterioro significativo en el desempeño cognitivo.

1.5.2.1.3 Interacciones entre genes

No obstante, los genes no actúan de forma aislada, sus alelos interactúan entre ellos creando variedad de genotipos. Algunos estudios han examinado la relación entre *APOE* y *BDNF* (Ward et al., 2014). En homocigotos *BDNF Val*, las implicaciones del genotipo *APOE* serían mínimas, mientras que en los portadores de *BDNF Met* sí habría asociación

con polimorfismos de *APOE* (Ward et al., 2014). En concreto, la media más baja en memoria episódica la tendrían los portadores de los alelos *APOE* $\epsilon 4$ /*BDNF Met*, por el contrario, los portadores de *APOE* $\epsilon 2$ /*BDNF Met* obtendrían un desempeño alto en memoria episódica (Ward et al., 2014). Por otro lado, el alelo *Val* de *BDNF* y la combinación con *APOE* $\epsilon 4$ pueden ser factores de riesgo para EA (Fehér et al., 2009). Otras investigaciones no han encontrado evidencias de que los efectos del Val66Met dependan del genotipo *APOE* (Chuu et al., 2006), ni han hallado asociación entre los genotipos *Val* y *Met* y el riesgo de EA independientemente de si los individuos eran portadores de *APOE* $\epsilon 4$.

Esta compleja relación entre ambos genes podría estar mediada por la proteína β -amiloide. La acumulación de β -amiloide moderaría negativamente la relación entre *BDNF* y aprendizaje verbal y memoria (Boots et al., 2017). Asimismo, los portadores del alelo *APOE* $\epsilon 4$ mostraron una mayor carga de β -amiloide en presencia de uno o dos alelos *BDNF Met* en comparación con los que no portan alelos *Met* (Adamczuk et al., 2013). Otra investigación declaró que *Val66Met* no se relacionaba con la tasa de cambio en cognición o volumen del hipocampo en adultos sanos con nivel de β -amiloide bajo (Lim et al., 2013).

Además de interactuar con otros genes, éstos también interactúan con otras variables como son los factores de riesgo vascular y otros factores demográficos como la edad y el sexo.

Sobre la interacción entre distintos factores, algunas investigaciones mencionan la interacción entre la CRP y *APOE*. Noble et al. (2010) argumentaron que niveles altos de CRP podrían ser un marcador de deterioro visoespacial y de la memoria en las personas mayores y que esta asociación parecía ocurrir en presencia de *APOE* $\epsilon 4$. Sin embargo,

otros han concluido que el alelo *APOE* $\epsilon 4$ se asociaba con niveles bajos de CRP (Hubacek et al., 2010; Martiskainen et al., 2018). También se ha determinado que niveles altos de CRP se asociaban con un riesgo disminuido de bajada del desempeño cognitivo, pero únicamente en las personas sin el alelo *APOE* $\epsilon 4$ (Lima et al., 2014).

La variante *Met del BDNF* se relacionaría con correlatos de índice de masa corporal y tensión sistólica elevados y niveles bajos de HDL-C, sugiriendo que *BDNF Met* podría tener un papel poco favorable en la tensión sanguínea y perfiles lipídicos (Peng et al., 2017). En mujeres con cáncer de mama habría una interacción significativa entre CRP y el polimorfismo Val66Met en la predicción de síntomas cognitivos asociados a depresión, un mayor nivel de CRP se relacionaría con más síntomas depresivos cognitivos en los portadores de *Met*, pero no en homocigotos *Val* (Dooley et al., 2016).

Asimismo, se ha manifestado que el alelo *APOE* $\epsilon 4$ se asocia con un peor perfil lipídico en la población brasileña (Alvim et al., 2010). Los genotipos de *APOE* explicarían sobre el 2%-5% de la variación interindividual en los niveles de TC (Kolovou et al., 2009). Hay relaciones aproximadamente lineales entre los genotipos *APOE* y los niveles de LDL-C y riesgo coronario. Comparados con individuos con genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, los portadores de $\epsilon 2$ tienen un 20% menos de riesgo de enfermedad coronaria del corazón y los portadores de $\epsilon 4$ un riesgo ligeramente mayor (Bennet et al., 2007).

1.5.2.2 Sexo

El análisis de las diferencias de sexo en la habilidad cognitiva es un tema muy estudiado y controvertido (Parsons et al., 2005). Una explicación a las diferencias de sexo en el deterioro cognitivo en adultos mayores la propusieron Miyawaki y Liu (2019) concluyendo que éstas podrían ser debidas a las diferencias de nivel socio económico de hombres y mujeres.

Algunos estudios reportaron que las mujeres mayores tenían una mayor prevalencia de EA que los hombres, además de un deterioro asociado a la edad significativamente más rápido y mayor deterioro de la cognición que los hombres mayores (Li & Singh, 2014). Adicionalmente, las mujeres con DCL mostraron tasas de deterioro mayores que los hombres (Lin et al., 2015; Sohn et al., 2018). En adultos mayores se ha hallado que los hombres obtienen mejores resultados en tareas visoespaciales que las mujeres (Parsons et al., 2005). Coincidiendo con estos resultados, McCarrey et al. (2016) concluyeron que los hombres mayores superaron a las mujeres en las tareas visoespaciales. Las diferencias entre hombres y mujeres en las trayectorias cognitivas durante el ciclo vital estarían mayormente influenciadas por los factores ambientales (Nichols et al., 2019). No obstante, las mujeres sufrirían un deterioro de las habilidades de razonamiento más temprano que los hombres incluso después de controlar factores sociodemográficos.

La caída de los niveles de hormonas sexuales durante el envejecimiento parece tener un papel importante en la pérdida de función neuronal, lo que podría contribuir a la aparición de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad (Zárate et al., 2017). El riesgo elevado de las mujeres de desarrollar deterioro cognitivo podría deberse a la reducción de los efectos neuroprotectores de los estrógenos en el cerebro durante y después de la menopausia (Navarro-Pardo et al., 2018). Russell et al. (2019) manifestaron que la bajada de niveles de estradiol, un tipo de estrógeno, se relacionaba con un desempeño cognitivo más bajo en estudios clínicos. Los cambios en niveles de estrógenos producirían efectos directos en funciones cognitivas (Navarro-Pardo et al., 2018). Complementariamente, los hombres no experimentan una bajada repentina de niveles de estradiol como sí lo hacen las mujeres (Russell et al., 2019).

Por el contrario, otras investigaciones sostienen que el desempeño en las evaluaciones cognitivas empeoraría con la edad, pero más en hombres que en mujeres (Maylor et al., 2007) y que habría una mayor incidencia de DCL en hombres que en mujeres (Roberts et al., 2012). Asimismo, los autores destacaron que las mujeres mayores mostraban una mejor resiliencia relacionada con el deterioro cognitivo asociado a la edad que los hombres. Por su parte, McCarrey et al. (2016) argumentaron que las mujeres superaban a los hombres en la mayoría de las pruebas cognitivas, a excepción de las relacionadas con tareas visoespaciales. El envejecimiento en los hombres se correlaciona con una bajada en el nivel de testosterona (Harman et al., 2001). Sobre este tema, Zhang et al. (2020) determinaron que niveles bajos de testosterona podrían asociarse con un riesgo elevado de demencia y EA. No obstante, Barnes et al. (2003) sugirieron que los patrones de deterioro cognitivo y la incidencia de EA eran similares en mujeres y hombres mayores.

Es de gran relevancia señalar que, el sexo se relaciona con muchos de los factores modificables y no modificables mencionados. Por ejemplo, los hombres puntuaban más alto en riesgo vascular y tenían generalmente un desempeño cognitivo más bajo que las mujeres, las mujeres era más probable que tuvieran depresión y había covarianza entre el alelo *APOE* $\epsilon 4$ y la depresión (MacAulay et al., 2020). El alelo *Met* del *BDNF* podría asociarse con menor deterioro en funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento en mujeres mayores que en hombres (Barha et al., 2019).

Las mujeres entre los 65 y los 75 años con genotipo *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ tendrían mayor riesgo de EA en comparación con los hombres $\epsilon 3/\epsilon 4$. Por el contrario, el genotipo *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3$ disminuiría más el riesgo de EA en mujeres que en hombres (Neu et al., 2017). Además, las mujeres mayores con cognición normal portadoras de *APOE* $\epsilon 4$ mostrarían una mayor reducción longitudinal de volumen del hipocampo/volumen intracraneal comparadas con

hombres. Lo anterior no se cumpliría en mujeres con DCL y EA (Shen et al., 2019). Secundando estos resultados, Altmann et al. (2014) refirieron que era más probable que los portadores de *APOE ε4* pasaran de DCL a EA, pero ese efecto era más fuerte en las mujeres. Por ello, el alelo *APOE ε4* confiere mayor riesgo de AD en las mujeres. En la misma línea, Zokaei et al. (2017) concluyeron que los hombres de mediana edad que portaban el alelo *APOE ε4* presentaban una ventaja cognitiva en memoria a corto plazo.

1.5.2.3 Edad

El deterioro cognitivo puede empezar en edades tempranas, pero normalmente ocurre en edades mayores (a partir de los 70) (Aartsen et al., 2002). Como se ha mencionado con anterioridad, la edad produce cambios en el tamaño del cerebro, vascularización y cognición (Peters, 2006).

Una mayor edad predice un mayor deterioro en atención/velocidad de procesamiento, memoria y cognición global. La edad también podría relacionarse con mayor deterioro en cognición global en personas que habían tenido algún accidente cerebrovascular, en atención/velocidad de procesamiento entre los que sufrían migraña y en la memoria en los participantes con enfermedades coronarias (Lipnicki et al., 2013). Una mayor edad, factor no modificable, explicaba la mayor parte de la varianza en atención ejecutiva/velocidad de procesamiento, memoria y lenguaje (MacAulay et al., 2020).

El cambio más importante es el empeoramiento en tareas cognitivas que requieren procesar o transformar rápido la información para tomar una decisión (Murman, 2015). El conocimiento acumulativo y las habilidades experienciales se mantienen en una edad avanzada. También hay cambios estructurales y funcionales en el cerebro que se

relacionan con esos cambios cognitivos relacionados con la edad. Las enfermedades asociadas con la edad aceleran la tasa de disfunción neuronal, pérdida neuronal y deterioro cognitivo, desarrollando muchas personas un deterioro cognitivo lo suficientemente grave como para empeorar sus habilidades funcionales de la vida diaria (Murman, 2015).

La edad subjetiva, cómo de mayores o jóvenes se sienten las personas respecto a su edad cronológica, se relaciona con un mayor riesgo de demencia incidente en un periodo de cuatro años (Stephan et al., 2018). Aquellos participantes que tienen un mejor funcionamiento en los dominios relevantes para el envejecimiento tienen una visión de ellos mismos más favorable, lo que predeciría una edad subjetiva más joven. Es decir, la salud y el desempeño cognitivo se relacionarían con un cambio de la edad subjetiva (Hughes & Lachman, 2018).

Por otro lado, el efecto negativo de varios factores de riesgo de deterioro cognitivo se reduce a una edad más alta (mayores de 80 años) comparándolos con sujetos mayores más jóvenes (Legdeur et al., 2018). Sobre este tema, Saddiki et al. (2020) establecieron que la asociación entre EA y *APOE* $\epsilon 4$ se modifica con la edad. El impacto de $\epsilon 4$ era menos pronunciado antes de los 60 años, muy pronunciado entre los 65 y los 70 años y luego bajaba progresivamente a edades mayores. Por este motivo, era más probable que los portadores de *APOE* $\epsilon 4$ desarrollaran EA en edades menores. Un estudio concluyó que la presencia del alelo $\epsilon 4$ tendría efectos más perjudiciales en la cognición y la estructura cerebral en personas jóvenes con EA que en personas más mayores con EA (Chang et al., 2014).

Se han encontrado interacciones entre *BDNF* y la edad que indicarían que el efecto adverso de la edad en el desempeño de la memoria durante la vida sería mayor en los portadores de *BDNF Met* que en los homocigotos *Val* (Kennedy et al., 2015).

En definitiva, los múltiples factores de riesgo de deterioro cognitivo actúan de manera conjunta y el impacto en la medida fisiológica dependerá de los contextos genéticos individuales (Bender & Raz, 2012). Hay evidencias que sugieren que un estilo de vida saludable podría disminuir el índice de deterioro cognitivo asociado a la edad y ayudar a retrasar el comienzo de los síntomas cognitivos en las enfermedades relacionadas con la edad (Murman, 2015). Con la edad hay una interacción dinámica entre factores que lleva a neurodegeneración y deterioro cognitivo y factores que llevan a neuroplasticidad y función cognitiva mejorada. Entre los factores de vida saludable destacarían la actividad física, estimulación mental, evitar una exposición excesiva a neurotoxinas como el alcohol, tratar la depresión y gestionar el estrés y controlar afecciones médicas comunes (Murman, 2015). Es importante destacar que el envejecimiento cerebral saludable podría estar relacionado con una alta reserva cognitiva, actividad cerebral intensa continua, genética y cómo esos genes se ven afectados por otras afecciones médicas, estilo de vida, factores psicosociales y del entorno (Desai et al., 2010).

CAPÍTULO 2:

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E

HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1 JUSTIFICACIÓN

El aumento de la esperanza de vida está generando sociedades envejecidas en las que cada vez cobra mayor importancia el reto de garantizar una buena calidad de vida a la población para no solo vivir más sino mejor. Se estima que en los países desarrollados la población anciana se multiplicará por cuatro en los próximos 50 años (Alvarado y Salazar, 2014). Tomando como referencia la población española, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), las proyecciones para el año 2050 muestran que la población de 65 años o más se habrá prácticamente duplicado, pasando de un 14,6% en 2001 a un 28,4% en el caso de los varones y a un 33,3% en el de las mujeres. Si atendemos al sector más longevo dentro de esta población, es decir aquellas personas mayores de 85 años, en el 2001 representaban el 10% de los mayores de 65 años y las proyecciones para el 2050 revelan que esta cifra se duplicará alcanzando el 21%. Estas tendencias demográficas describen un mayor número de personas en la franja de mayor edad planteando un reto a nivel socioeconómico y político (OMS, 2002) que debe ser abordado de forma multidisciplinar para garantizar una buena calidad de vida y un envejecimiento saludable de la población.

En las últimas décadas el envejecimiento saludable se ha convertido en uno de los temas de más relevancia en el contexto científico, ya que, si bien el envejecimiento es un proceso natural y continuo a lo largo del ciclo vital, existen grandes diferencias interindividuales en el resultado de éste que están mediadas por contextos multidimensionales formados a partir de variables como el estilo de vida, la salud física y psicológica, las características sociodemográficas y los factores de riesgo ambientales

y personales a los que haya estado sometida la persona. Además, las características genéticas tienen un importante peso en todo este proceso.

Dentro del envejecimiento, el envejecimiento cognitivo cobra especial relevancia en estos planes de prevención ya que cada vez es mayor el número de personas que presentan demencias y deterioro cognitivo en nuestra sociedad y esto tiene una repercusión directa sobre la autonomía, bienestar psicológico y físico de estas personas, así como grandes repercusiones socioeconómicas sobre los países. Por ello, el esfuerzo por descubrir los mecanismos subyacentes a las diferencias individuales en el envejecimiento cerebral así como los factores de riesgo y protectores en este proceso es una de las principales líneas de investigación a nivel mundial para crear estrategias de prevención y acercarnos hacia una medicina personalizada que favorezca unas sociedades en las que el envejecimiento no se viva como una pérdida sino como una nueva etapa en la que los individuos puedan seguir creciendo y desarrollándose de forma global como miembros activos de la sociedad.

2.2 OBJETIVOS

El **objetivo principal** de esta tesis consiste en estudiar el efecto de los principales factores que inciden sobre la cognición en una cohorte de participantes mayores de 50 años sanos con un perfil de riesgo cardiovascular medio-alto. En concreto, dentro de los **factores modificables** se estudian los factores de riesgo vascular y el nivel educativo y dentro de los factores **no modificables** el estudio se centra en el sexo, la edad y en dos de los principales genes que se han visto implicados en la cognición: La *Apolipoproteína E (APOE)* y el *Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)*.

Estos objetivos generales se llevan a cabo en dos estudios: El **Estudio I** "*Influencia de las interacciones de los genes APOE y BDNF sobre el rendimiento cognitivo en la edad media y avanzada*" que se centra en el análisis del papel de los genes mencionados sobre la cognición y cómo otros factores modificables y no modificables afectan a esta relación y el **Estudio II** "*Efectos del sexo y APOE sobre la cognición en una muestra de sujetos adultos seguida longitudinalmente*" se centra en el análisis longitudinal del rendimiento cognitivo en esta misma muestra evaluada 7 años después.

2.2.1 ESTUDIO I

Los objetivos específicos del primer estudio son:

1. Describir las características clínicas, genéticas y sociodemográficas de una muestra poblacional de sujetos mayores de 50 años con factores de riesgo vascular medio-alto.

2. Estudiar el efecto de los diferentes alelos de los genes *APOE* y *BDNF* sobre la cognición, así como sus interacciones entre sí y con otros factores de riesgo ambientales.
3. Determinar los factores modificables y no modificables que estén mediando la compleja relación entre los genes y el resultado en los diferentes dominios cognitivos.

2.2.2 ESTUDIO II

Los objetivos específicos del segundo estudio son:

1. Describir las características clínicas, genéticas y sociodemográficas de la muestra 7 años después de la primera evaluación.
2. Estudiar si se replican los resultados del Estudio I siete años después sobre el cambio en el rendimiento cognitivo en la misma muestra.
3. Caracterizar los cambios en cognición longitudinalmente en la muestra del Estudio I 7 años después.
4. Identificar los factores relacionados con posibles discrepancias entre los Estudios I y II, incluyendo el análisis de diferencias relevantes entre los sujetos analizados en las dos fases

2.3 HIPÓTESIS

La principal hipótesis de esta tesis es que el envejecimiento cognitivo está influido por factores modificables y no modificables que son los que perfilan las diferentes trayectorias cognitivas marcando las diferencias interindividuales en el proceso de envejecimiento cognitivo.

2.3.1 ESTUDIO I

1. Los diferentes alelos de los genes *APOE* y *BDNF* influyen en los resultados cognitivos de nuestra muestra. En concreto hipotetizamos un efecto neuroprotector de los alelos $\epsilon 2$ de *APOE* y *Val* de *BDNF* y un efecto detrimental de los alelos $\epsilon 4$ de *APOE* y *Met* de *BDNF*.
2. El efecto de los alelos de los genes *APOE* y *BDNF* sobre la cognición se verá modificado por la edad, el sexo y las interacciones genxgen.
3. Los genotipos de *APOE* están implicados en diferencias en los perfiles lipídico e inflamatorio en nuestra muestra.
4. Los perfiles lipídico e inflamatorio son mediadores del efecto de *APOE* sobre la cognición.

2.3.2 ESTUDIO II

1. Siete años después los resultados del Estudio I se replicarán. Por tanto, esperamos encontrar que los portadores del alelo $\epsilon 2$ de *APOE* presentarán mejor rendimiento cognitivo y menor declive en los Dominios de Memoria Verbal y Fluencias que los no- $\epsilon 2$.
2. En la línea de los resultados del Estudio I, esperamos encontrar que el beneficio del genotipo $\epsilon 2$ de *APOE* sea mayor en el subgrupo de mujeres.
3. La potencia estadística de los resultados disminuirá respecto al Estudio I debido a que la distribución no homogénea de la muerte muestral hará que hayamos mantenido a los sujetos más jóvenes y sanos.

CAPÍTULO 3:

MÉTODO

3.1 DISEÑO

Desde un acercamiento observacional, clínico y epidemiológico, la presente tesis tiene como objetivo determinar el efecto de factores modificables y no modificables sobre la cognición en una muestra de participantes mayores cognitivamente sanos.

Este objetivo se lleva a cabo en dos estudios diferentes. Ambos parten de la misma muestra, pero se realizan con una diferencia de 7.16 años entre ellos. En sus análisis se presenta un estudio de los datos desde una perspectiva tanto transversal como longitudinal.

3.2 POBLACIÓN ESTUDIADA

El **Estudio I** se lleva a cabo a partir de la muestra obtenida para el Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis): Neuropsychology Study (PSI2009-11519). Éste es un estudio longitudinal poblacional que incluye 747 sujetos mayores de 50 años con un riesgo cardiovascular moderado-alto y sin historia previa de accidente cerebrovascular ni cardiopatía isquémica y con una evaluación neuropsicológica completa. El objetivo principal es investigar los factores de riesgo vascular implicados en la cognición, así como la identificación de hallazgos clínicos, radiológicos y biológicos asociados (López-Olóriz et al., 2013; Miralbell et al., 2013).

La muestra de este estudio deriva de la cohorte Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) Study formada por 933 sujetos (López-Cáncio et al., 2011) que a su vez fueron reclutados a partir de la cohorte Peripheral Arterial Disease (PERART) (Alzamora et al., 2007) formada por 3010 sujetos seleccionados aleatoriamente a partir de una población de referencia de 600.000 habitantes procedentes del Barcelonès Nord y el Maresme.

El **Estudio II** se lleva a cabo a partir del retest de la evaluación neuropsicológica de los participantes del Barcelona-AsIA: Neuropsychology Study al cabo de 7.16 años después de la visita inicial. A partir de estos datos se realiza un estudio transversal de la segunda evaluación y un estudio longitudinal del cambio en cognición sufrido por los sujetos.

3.2.1 PARTICIPANTES: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión de nuestros participantes (Tabla 2) vienen determinados por los criterios que se establecieron previamente en los estudios PERART (Alzamora et al., 2007), Barcelona-AsIA y Barcelona-AsIA: Neuropsychology. La inclusión se llevó a cabo entre marzo de 2007 y junio de 2010. Para más información sobre el protocolo de selección muestral consultar (López-Cáncio et al., 2011; Miralbell et al., 2013).

Tabla 2.

<p> ≥50 años ≥ 5 en REGICOR (Registre Gironí del cor) >25 Mini Mental State Examination Sin historia de accidente cerebrovascular Sin enfermedad vascular coronaria o periférica Sin discapacidad Sin otras condiciones médicas que puedan afectar a la evaluación y función cognitiva Haber completado la evaluación neuropsicológica y firmado el consentimiento informado </p>

Criterios de inclusión y exclusión de la muestra

En el **Estudio I**, la muestra está formada por 684 sujetos de los que se obtuvo una evaluación neuropsicológica inicial completa, información demográfica y

socioeconómica básica, así como una muestra de sangre viable. De la muestra inicial de 684, 36 sujetos fueron eliminados por tener información genética de calidad no aceptable (tomando como criterio falta de información para más de un polimorfismo de nucleótido único (SNP)).

En el **Estudio II**, la muestra está formada a partir de los sujetos del Barcelona-ASIA: Neuropsychology que formaron parte del Estudio I y que acudieron a la visita de retest. Así, entre abril de 2016 y mayo de 2017 se contactó telefónicamente con los sujetos que formaron la cohorte del estudio anterior y se incluyó a aquellos que desearan participar y no estuvieran actualmente en un proceso de demencia o un deterioro cognitivo leve diagnosticado o evidenciado durante la evaluación neuropsicológica (Crespo-Cuevas et al., 2020). La muestra final estuvo formada por 455 sujetos que completaron las dos evaluaciones del estudio e incluían datos genéticos de suficiente calidad para ser incluidos.

3.3 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

ESTUDIO I

3.3.1 SOCIODEMOGRÁFICAS

Las variables sociodemográficas analizadas fueron: la edad contabilizada como variable continua y recategorizada por décadas, el sexo como variable dicotómica (hombre/mujer) y el nivel de escolaridad valorado de forma continua como años de estudio reglado.

3.3.2 VARIABLES CLÍNICAS

Dentro del espectro clínico se evaluaron y analizaron tres tipos de variables:

- 1) Biomarcadores obtenidos a partir de sangre periférica
- 2) Variables obtenidas mediante exploración médica y/o revisión de historias clínicas
- 3) Variables cognitivas obtenidas mediante una evaluación neuropsicológica

3.3.2.1 BIOMARCADORES

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron en ayunas entre las 8:00h y las 9:30h de la mañana y fueron procesadas y almacenadas en el Biobanco IGTP-HUGTP (Biobanco Instituto Germans Trias y Pujol-Hospital) a una temperatura estable de -80 °C. A partir de ellas se realizó un hemograma y una bioquímica para realizar un perfil de salud básico del que se obtuvo la concentración de TC, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y los triglicéridos mediante métodos enzimáticos. Además, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se calculó mediante la fórmula Friedewald y la proteína C reactiva se llevó a cabo con un método nefelométrico (Delta, Radim Ibérica). Los detalles sobre el análisis biológico han sido previamente publicados (Miralbell et al., 2013).

Respecto a la genética, el ADN genómico se obtuvo a partir de sangre entera mediante un kit de ADN sanguíneo ISOLATE II (BIOLINE, Reino Unido). Se estudiaron mediante ensayos KASPar tres polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en los genes *APOE* (rs429358 y rs7412) y *BDNF* (rs6265) (Tabla 3). Los alelos de *APOE* fueron recodificados como $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ siguiendo la nomenclatura estándar a partir de los dos SNPs analizados (Tabla Suplementaria 1).

Tabla 3.

Información detallada de los polimorfismos genéticos analizados

Gen_SNP	Cr	A1	A2	MAF	n	Genotipos	HWE_p
<i>BDNF_rs6265</i>	11	T (Met)	C (Val)	0.209	644	32/205/407	0.341
<i>APOE</i>	19	$\epsilon 4$	no $\epsilon 4$	0.104	635	10/112/513	0.197
<i>APOE</i>	19	$\epsilon 2$	no $\epsilon 2$	0.049	635	4/54/577	0.055

Nota: Cr: cromosoma; A1/A2: alelo menos frecuente / alelo más frecuente; MAF: Frecuencia alélica del alelo menos frecuente. Genotipos: participantes con cada genotipo; HWE-p: Probabilidad mediante el test de equilibrio de Hardy-Weinberg.

3.3.2.2 VARIABLES MÉDICAS

Con el fin de poder trazar un perfil clínico, revisar que cumplieran todos los criterios de inclusión y estudiar los factores de riesgo vascular de los participantes se obtuvieron medidas del peso, la talla, la tensión arterial, las medicaciones activas, los hábitos de salud del participante, el consumo de drogas y otras condiciones de salud relevantes presentes o pasadas.

Además, se calculó el índice REGICOR (Registre Gironí del cor) que consiste en una adaptación a población española de la función de Framingham y sirve para establecer el riesgo de enfermedad cardiovascular (Marrugat et al., 2007). Se considera como criterio de inclusión una puntuación en REGICOR igual o mayor a 5 (correspondiente a un riesgo cardiovascular moderado-alto) o su equivalencia en la escala Framingham de superior a 10.

3.3.2.3 VARIABLES COGNITIVAS

Se administró una evaluación neuropsicológica completa mediante evaluadores entrenados a todos los participantes del estudio. Sus puntuaciones directas se transformaron a puntuaciones normalizadas Z y, mediante un análisis factorial, se crearon tres dominios cognitivos: Memoria Verbal, Fluencia Verbal, y Habilidades Visoespaciales/Velocidad (Miralbell et al., 2013) (Tabla 4). Además, se realizó un

cribado de depresión mediante la escala abreviada (15-items) Geriatric Depression Scale (GDS-15) (Yesavage et al., 1982) tomando como criterio valores superiores a 5 como posible depresión.

Tabla 4.

Descripción de los dominios neuropsicológicos y los test que los forman

DOMINIOS Y TEST	HABILIDAD COGNITIVA
<i>VISOESPACIAL Y VELOCIDAD</i>	
Reproducción visual inmediata (WMS-III)	Memoria visual inmediata
Reproducción visual largo plazo (WMS-III)	Memoria visual a largo plazo
Reproducción visual copia (WMS-III)	Habilidades visoconstructivas
Dígitos Símbolos Codificación (WAIS-III)	Atención y memoria de trabajo
Grooved Pegboard Test (mano preferente)	Velocidad y Coordinación
Trail Making Test Part A	Atención, escaneo visual Velocidad psicomotora
<i>MEMORIA VERBAL</i>	
Lista palabras recuerdo inmediato (WMS-III)	Memoria verbal inmediata
Lista palabras recuerdo demorado (WMS-III)	Memoria verbal a largo plazo
<i>FLUENCIA VERBAL</i>	
Fluencia fonémica (P)	Lenguaje y funciones ejecutivas
Fluencia semántica (animales)	Lenguaje y funciones ejecutivas

Nota: WMS = Wechsler Memory Scale; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale. Estos dominios fueron obtenidos mediante análisis factorial (Miralbel. et al., 2013)

ESTUDIO II:

En el Estudio II se actualizó la información sociodemográfica y clínica del participante y se volvió a evaluar a los participantes neuropsicológicamente utilizando la misma evaluación 7.16 años después. Posteriormente se transformaron las puntuaciones directas en puntuaciones estandarizadas (puntuaciones Z) y se agruparon los tests utilizando los mismos dominios cognitivos que en el Estudio I. Se calculó la variable diferencia para cada variable y dominio cognitivo mediante la fórmula:

$$\text{Puntuación diferencia} = \text{puntuación Z en la evaluación 2} - \text{puntuación Z en la evaluación 1}$$

3.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los estudios realizados han sido aprobados por el comité de ética de la Universidad de Barcelona y del Hospital Germans Trias i Pujol. Todos los procedimientos y protocolos se han llevado a cabo de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

Todos los participantes fueron informados verbalmente y por escrito de forma clara y entendedora sobre cada aspecto del estudio, tuvieron oportunidad de preguntar sus dudas y retirarse en todo momento sin que esto tuviera repercusión sobre la atención médica que recibieron. Además, todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado.

En los casos en los que se encontró algún hallazgo clínico relevante para la salud del participante éste fue contactado personalmente por un miembro cualificado del equipo que le explicó la situación y fue redirigido al circuito asistencial adecuado.

3.5 GESTIÓN DE DATOS Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS

Los datos y muestras biológicas fueron obtenidos por profesionales en un contexto de confidencialidad hospitalaria. Estos datos y muestras fueron anonimizados mediante códigos y almacenados en bases de datos de forma segura. Todos los registros en papel se almacenaron bajo llave también anonimizados.

Los participantes obtuvieron mediante correo postal un informe completo con todos sus resultados (resultados serológicos y evaluación neuropsicológica) una vez finalizado el estudio, así como la posibilidad de contactar con los miembros del equipo en caso de tener alguna duda.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En ambos estudios se analizaron los datos sociodemográficos y clínicos mediante el programa de análisis de datos estadísticos Statistical Package for Social Sciences version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se estudió la normalidad de las variables y se aplicaron los test correspondientes a dicha condición. Así, aquellas variables que seguían la normalidad fueron analizadas mediante el test T para muestras independientes y aquellas que no seguían la normalidad fueron analizadas mediante el test U de Mann–Whitney U-test. Finalmente, las variables categóricas se estudiaron mediante Chi- Cuadrado.

El estudio de la asociación entre cognición y genética se realizó mediante regresiones lineales realizadas con el programa de análisis genético PLINK 1.9 (www.cog-genomics.org/plink/1.9/, Chang et al., 2015). La cognición (dominios cognitivos) se utilizó como variable dependiente, los genotipos (*APOE* ϵ 2 vs no ϵ 2 y *BDNF* Val vs Met) fueron la variable independiente. Las covariables utilizadas fueron el sexo, la edad, la escolaridad, así como los niveles de REGICOR basal y de depresión. En los análisis longitudinales del Estudio II, se utilizó la variable diferencia (POST-PRE) de los distintos

dominios cognitivos como variable dependiente y se corrigió por el valor en la evaluación basal. Los resultados de todos los análisis se corrigieron mediante un test de permutaciones (1000) para evaluar la robustez de las posibles asociaciones detectadas.

En el estudio longitudinal se estudiaron así mismo los efectos de regresión a la media (RTM).

Finalmente, en el Estudio I se analizó cómo los lípidos mediaban el efecto del genotipo sobre la cognición a través de un análisis de mediaciones realizadas con la macro PROCESS de SPSS (<http://www.processmacro.org/>).

CAPÍTULO 4:

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS ESTUDIO I :

“INFLUENCIA DE LAS INTERACCIONES DE LOS GENES *APOE* Y *BDNF* SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO EN LA EDAD MEDIA Y AVANZADA”

Publicado como:

Noemí Lamonja-Vicente*, Rosalia Dacosta-Aguayo*, Jorge López-Olóriz, Laia Prades-Senovilla, Francesca Roig-Coll, Alba Castells-Sánchez, Juan José Soriano-Raya, Inmaculada Clemente, Júlia Miralbell, Maite Barrios, Elena López-Cancio, Cynthia Cáceres, Juan Francisco Arenillas, Mónica Millán, Pere Torán, Guillem Pera, Rosa Fores, Maria Teresa Alzamora, Maria Mataró, and Marc Via. *Sex-Specific Protective Effects of APOE ϵ 2 on Cognitive Performance*. Journals of Gerontology Series A - Biological Sciences and Medical Sciences 2021; 76(1):41-49.

doi: 10.1093/gerona/glaa247.

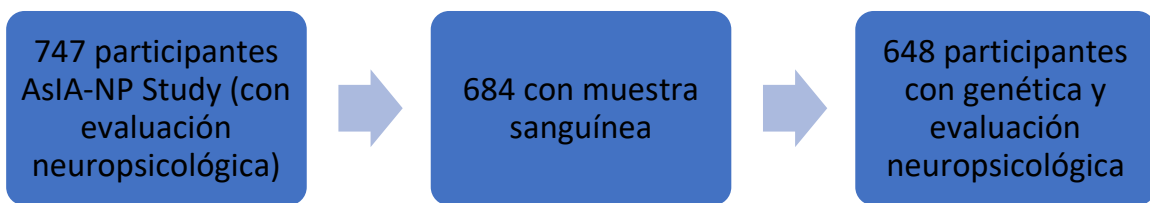
*primera autoría compartida

4.1.1 Participantes

De los 747 participantes del estudio original AsIA-NP Study, se obtuvieron muestras de sangre de 684 individuos. De éstos, 36 participantes se excluyeron por presentar información genética de calidad no aceptable (>1 SNP sin información) por lo que la muestra final fue de 648 sujetos. (Figura 3)

Figura 3.

Participantes del Estudio I



En nuestra muestra la media de edad fue de 66.1 años (SD = 7.6) y con una escolaridad media de 6.3 años (SD = 4.2). Un 65.9% (n = 492) fueron hombres y éstos tenían de media 4 años más que en las mujeres. Respecto a las variables clínicas de nuestra muestra, ésta se caracterizó por presentar un perfil con una puntuación elevada en factores de riesgo vascular (Media de REGICOR = 6.3; SD = 4.2). Los detalles sobre la muestra están descritos en la Tabla 5.

Tabla 5.*Características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra del Estudio I*

	MUESTRA COMPLETA (n = 648; 100%)				MUJERES (n = 223; 34.41%)				HOMBRES (n = 492; 65.59%)			
	M	Min.	Max.	SD	M	Min.	Max.	SD	M	Min.	Max.	SD
Demográficos												
Edad (años)	66.1	51.0	91.0	7.6	63.6	51.0	89.0	6.9	67.4	52.0	91.0	7.7
Educación (años)	6.3	0.0	24.0	4.2	6.1	0.0	17.0	3.5	6.5	0.0	24	4.5
Datos clínicos												
GDS-15	2.3	0.0	15.0	2.4	3.2	0.0	15.0	3.1	1.9	0.0	14.0	1.9
REGICOR	8.1	1.0	29.0	4.1	6.2	1.0	17.0	2.39	9.1	2.0	29	0.7
CT (mg/dL)	207.5	69.0	350.0	40.2	213.5	104.0	350.0	43.1	204.4	69.0	348.0	38.3
HDL-C (mg/dL)	54.6	110.0	15.0	11.7	56.9	36.0	110.0	11.94	53.4	15.0	105	11.4
LDL-C (mg/dL)	152.9	54.0	297.0	37.0	156.6	63.0	278.0	39.91	151.0	54.0	297	35.3
PCR (mg/L)	4.3	0.0	91.90	7.4	0.6	0.0	2.0	0.66	4.6	0.0	91.9	8.7
Datos neuropsicológicos												
<i>Dominio Visuoespacial/velocidad</i>												
Reproducción visual - inmediata (WMS-III)	0.00	-2.84	2.09	0.99	-0.06	-2.84	2.09	0.91	0.03	-2.78	2.09	1.03
Reproducción visual - demorada (WMS-III)	-0.00	-1.54	2.78	0.99	-0.01	-1.54	2.36	0.96	0.01	-1.54	2.78	1.01
Reproducción visual - copia (WMS-III)	-0.00	-8.17	1.31	0.98	0.02	-8.17	1.21	1.10	-0.01	-4.70	1.31	0.91

Símbolos y dígitos- Codificación (WAIS-III)	-0.00	-1.93	3.16	0.98	-0.08	2.66	-1.62	0.84	0.04	-1.93	3.16	1.04
Grooved Pegboard Test	-0.15	-1.16	3.77	0.78	0.60	-1.30	7.88	1.04	-0.12	-1.30	7.88	0.96
Trail Making Test Parte A	-0.00	-1,19	7.96	1.00	0.11	-1.17	7.96	1.11	0.06	-1.19	5.44	0.92
<i>Dominio de Memoria Verbal</i>												
Lista palabras respuesta inmediata (WMS-III)	0.00	-2.86	3.24	1.00	0.15	-2.01	2.73	0.96	-0.08	-2.86	3.24	1.01
Lista palabras respuesta demorada (WMS-III)	-0.00	-2.02	2.76	1.00	0.15	-2.02	2.36	1.02	-0.08	-2.02	2.76	0.97
<i>Dominio Fluencia Verbal</i>												
Fluencia fonológica	-0.00	-2.46	3.80	1.00	-0.11	-2.46	2.24	0.88	0.05	-2.46	3.80	1.03
Fluencia semántica	-0.00	-2.80	3.78	1.00	-0.13	-2.59	2.76	0.93	0.07	-2.80	3.78	1.02

Nota: M = Media; Min. = Mínimo; Max. = Máximo; SD = desviación estándar; CT = Colesterol Total; HDL-C = colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; LDL = colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; PCR = Proteína C reactiva. Los datos neuropsicológicos se expresan en puntuaciones Z.

4.1.2 Genotipos

De los 648 participantes con evaluación neuropsicológica y datos genéticos se obtuvo una tasa de genotipado del 0.98 y las frecuencias de genotipado no difirieron significativamente de las expectativas de equilibrio Hardy–Weinberg.

En nuestra muestra encontramos las siguientes frecuencias alélicas: *APOE* $\epsilon 2$ 4.7%, *APOE* $\epsilon 3$ 85.3% y *APOE* $\epsilon 4$ 9.8% y para *BDNF* *Met* 21.6% y *Val* 78.4%.

Más información sobre el genotipado de nuestra muestra puede encontrarse en la Tabla 3 y en la Tabla Suplementaria 1.

4.1.3 Dominios cognitivos y genotipos

Cuando se estudió la asociación entre los polimorfismos de los genes *APOE* y *BDNF* con la cognición mediante regresiones lineales encontramos que los portadores del alelo *APOE* $\epsilon 2$ (un total de 57 participantes divididos en 27 mujeres y 30 hombres) comparados con aquellos sujetos no $\epsilon 2$ presentaron un mejor rendimiento cognitivo en el Dominio de Memoria Verbal ($p = 0.002$) y en el Dominio de Fluencias ($p = 0.001$). Esta significación estadística se mantuvo tras pasar un test de 1000 permutaciones (Tabla 6, Figura 4A y C).

Tabla 6.

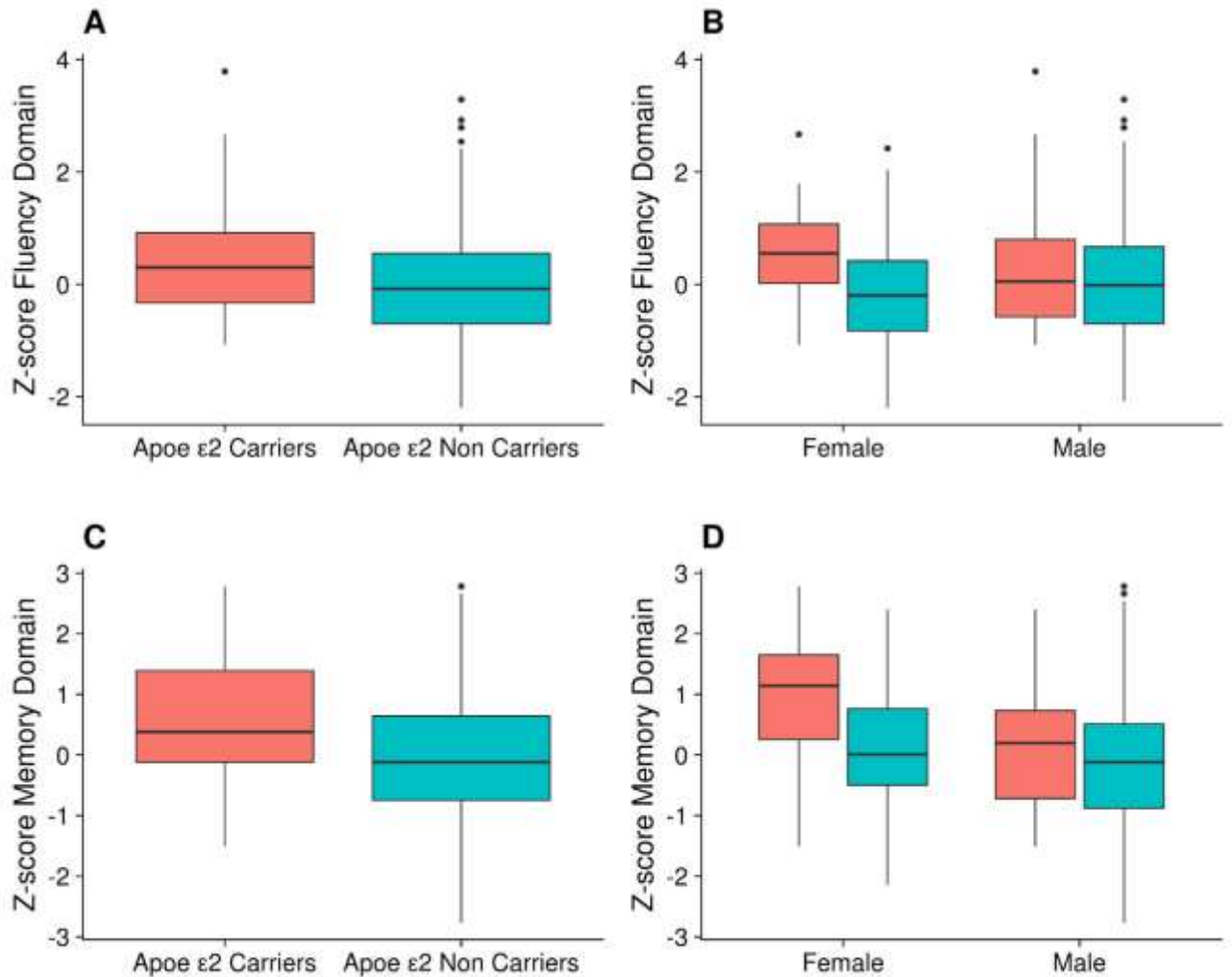
Resultados de la asociación mediante regresión lineal entre los genotipos de APOE y BDNF y las puntuaciones Z de los dominios cognitivos de la cohorte AsIA_NP.

Gen/ Alelo	n	VISOSPACIAL/VELOCIDAD				MEMORIA VERBAL				FLUENCIA VERBAL			
		β	95%CI	p	p- perm	β	95%CI	p	p- perm	β	95%CI	p	p- perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ vs. <i>no- $\epsilon 4$</i>	632	0.149	0.015 / 0.284	0.030	0.178	-0.126	-0.286 / 0.334	0.122	0.540	0.044	-0.106 / 0.193	0.568	1
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3$	570	0.136	-0.003 / 0.275	0.057	0.189	-0.103	-0.267 / 0.060	0.216	0.574	0.021	-0.131 / 0.174	0.078	0.944
<i>APOE</i> $\epsilon 2$ vs. <i>no- $\epsilon 2$</i>	632	-0.124	-0.313 / 0.064	0.197	0.732	0.348	0.126 / 0.570	0.002	0.017	0.342	0.135 / 0.550	0.001	0.010
<i>APOE</i> $\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3$	510	-0.122	-0.322 / 0.078	0.233	0.604	0.343	0.343 / 0.112	0.004	0.016	0.284	0.069 / 0.499	0.010	0.038
<i>BDNF</i> <i>Met</i> vs. <i>Val</i>	641	0.084	-0.017 / 0.185	0.105	0.490	-0.073	-0.193 / 0.047	0.233	0.811	0.135	0.023 / 0.247	0.018	0.141

Nota: Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (alelo-dosis dependiente). Edad, sexo, escolaridad, depresión, y REGICOR han sido incluidos como covariables en todos los análisis. Los Coeficientes Beta y sus intervalos de confianza (95%) representan el efecto de cada alelo menos frecuente. P-perm: probabilidad de obtener los valores p tras 1000 permutaciones.

Figura 4.

Diferencias en el Dominio Fluencia y Memoria Verbal entre los portadores del alelo $\epsilon 2$ comparado con los no portadores



Nota: Diferencias en el Dominio Fluencia y Memoria Verbal entre los portadores del alelo Gráfico A ($p = 0.001$), gráfico C ($p = 0.002$). Mismo análisis en función del sexo: gráfico B (mujeres: $p = 1.853 \times 10^{-4}$; hombres: $p = 0.165$), gráfico D (mujeres: $p = 3.167 \times 10^{-5}$; hombres: $p = 0.633$).

Para comprobar la robustez de los dominios y que su resultado fuera representativo de todas las pruebas que forman los mismos, se repitieron los análisis de asociación para cada uno de sus test. Así, se encontró que todos los test del Dominio Memoria Verbal y del Dominio Fluencias eran significativos: Lista de palabras recuerdo inmediato [$p = 4.264e-04$]; Lista de palabras recuerdo demorado [$p = 0.004$], ambas se mantuvieron significativas tras realizar el test de 1000 permutaciones; Fluencia fonémica [$p = 0.010$] y Fluencia Fonológica [$p = 0.025$]). Estos dos últimos no superaron el test de 1000 permutaciones (Tabla 7).

Se encontraron asociaciones con *APOE* $\epsilon 4$ y *BDNF* (*Met*) en el Dominio Visoespacial y de Velocidad respectivamente, no obstante, estos resultados no presentaron robustez suficiente para pasar el test de permutaciones (Tabla 6).

Finalmente, comprobamos que nuestros resultados se mantenían comparando el alelo $\epsilon 2$ solo con el alelo $\epsilon 3$ como alelo de referencia (Tabla 7).

Tabla 7.

Resultados de los análisis post-hoc de las asociaciones entre APOE $\epsilon 2$ y los test individuales mediante regresión lineal.

DOMINIO	Test	$\epsilon 2$ vs. no- $\epsilon 2$ (n = 632)				$\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3$ (n = 510)			
		β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
MEMORIA VERBAL	Lista palabras recuerdo inmediato	0.386	0.172 / 0.599	4.264 ^{e-04}	0.001	0.410	0.190 / 0.630	2.288 ^{e-04}	9.99 ^{e-04}
	Lista palabras recuerdo largo plazo	0.338	0.107 / 0.569	0.004	0.020	0.319	0.083 / 0.556	0.008	0.0270
FLUENCIA S	Fluencia fonémica	0.277	0.065 / 0.490	0.011	0.067	0.212	-0.009 / 0.434	0.061	0.2018
	Fluencia semántica	0.255	0.032 / 0.477	0.025	0.145	0.244	0.017 / 0.471	0.036	0.123

Nota: Coeficientes Beta (y 95% CI) representan el efecto del alelo menos frecuente. Edad, sexo, escolaridad, REGICOR y depresión covarían todos los análisis. Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (alelo dosis dependiente) P-perm: probabilidad de los valores observados después de 1000 permutaciones. Los resultados se basan en un modelo aditivo genético en la muestra total y están covariados por sexo, edad, escolaridad, depresión y puntuación REGICOR.

4.1.4 Interacciones gen-ambiente sobre la función cognitiva

4.1.4.1 Sexo

Cuando se estudiaron las interacciones de los genotipos del gen *APOE* y *BDNF* con el sexo sobre la cognición encontramos que el sexo interaccionaba significativamente con el alelo $\epsilon 2$ de *APOE* en el Dominio de Memoria Verbal ($p = 0.004$) y se observaba una tendencia en el Dominio de Fluencias ($p = 0.094$) (Tabla 8).

Tabla 8.

Interacciones genéticas con sexo en los dominios cognitivos.

Gen	MODEL	VISOESPACIAL/ VELOCIDAD			MEMORIA VERBAL		FLUENCIA VERBAL	
		n	β	p	β	p	β	p
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	$\epsilon 4$ vs. no- $\epsilon 4$	632	-0.117	0.422	-0.135	0.435	-0.009	0.951
	$\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3$	570	-0.084	0.579	-0.030	0.866	0.005	0.975
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	$\epsilon 2$ vs. no- $\epsilon 2$	632	0.089	0.649	0.665	0.004	0.356	0.0937
	$\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3$	510	0.032	0.878	0.790	0.001	0.361	0.107
<i>BDNF</i>	Met vs. Val	641	0.097	0.385	0.226	0.087	-0.042	0.732

Nota: Los resultados se basan en un modelo genético aditivo. Se incluye como covariables la edad, la escolaridad, el REGICOR y la depresión.

Para entender mejor estos resultados se realizaron análisis independientes para cada sexo mostrando éstos que el efecto neuroprotector del alelo $\epsilon 2$ sobre la Memoria Verbal y las Fluencias se daba en el grupo de mujeres mientras que en el grupo de hombres no se apreciaba su efecto beneficioso (Tablas Suplementarias 2-3; Figura 4B and D).

Las mujeres presentaban un incremento de 0.74–0.83 SD en sus puntuaciones estandarizadas en los Dominios de Memoria Verbal ($p = 3.167e-05$) y Fluencias ($p = 1.853e-04$) por cada alelo de *APOE* $\epsilon 2$ del que eran portadoras. Ambos resultados fueron

confirmados mediante el test de permutaciones ($p = 9.999e-04$ y $p = 0.004$) y llegaron al umbral de significación tras realizar la corrección de Bonferroni teniendo en cuenta todas las comparaciones realizadas.

Esta mejor resolución en cognición de las mujeres portadoras de $\epsilon 2$ se confirmó una vez más en los test individuales que forman los dominios significativos y tras aplicar el test de permutaciones sobre ellos con la excepción del test de fluencias fonémicas que no superó este último (Tabla Suplementaria 4).

4.1.4.2 Edad

Cuando se estudió la interacción entre los genotipos y la edad (agrupándola por décadas y posteriormente de 5 en 5 años) sobre el rendimiento cognitivo no se encontró ningún efecto significativo (Tabla 9 y Tabla Suplementaria 5)

Tabla 9.

Interacciones de APOE con la edad y los dominios cognitivos.

Gen	MODEL	VISOESPACIAL/ VELOCIDAD		MEMORIA VERBAL		FLUENCIA VERBAL	
		β	p	β	p	β	p
	$\epsilon 4$ vs. no- $\epsilon 4$	-0.040	0.650	-0.073	0.479	0.030	0.753
<i>APOE_ $\epsilon 4$</i>	$\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3$	0.001	0.987	-0.085	0.426	0.061	0.540
	$\epsilon 2$ vs. no- $\epsilon 2$	-0.040	0.737	-0.210	0.127	-0.016	0.904
<i>APOE_ $\epsilon 2$</i>	$\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3$	0.026	0.843	-0.299	0.045	0.008	0.952
	Met vs. Val	0.031	0.617	-0.053	0.474	-0.044	0.525

Nota: Resultados basados en un modelo genético aditivo agrupando la edad por décadas.

4.1.4.3 Factores de riesgo vascular y genotipos

Para estudiar los factores de riesgo vascular se dividió la muestra entre portadores de *APOE* $\epsilon 2$ y no portadores. Los portadores de algún alelo $\epsilon 2$ presentaron niveles lipídicos menores que los no portadores. Así, se encontraron diferencias significativas en los niveles de TC $t(629) = 2.293$; $p = 0.022$, LDL-C $t(629) = 2.464$; $p = 0.016$, y proteína C reactiva $t(633) = 2.607$; $p = 0.010$. No obstante, no se encontraron diferencias para los niveles de HDL-C.

4.1.4.4 Factores de riesgo vascular, sexo y cognición

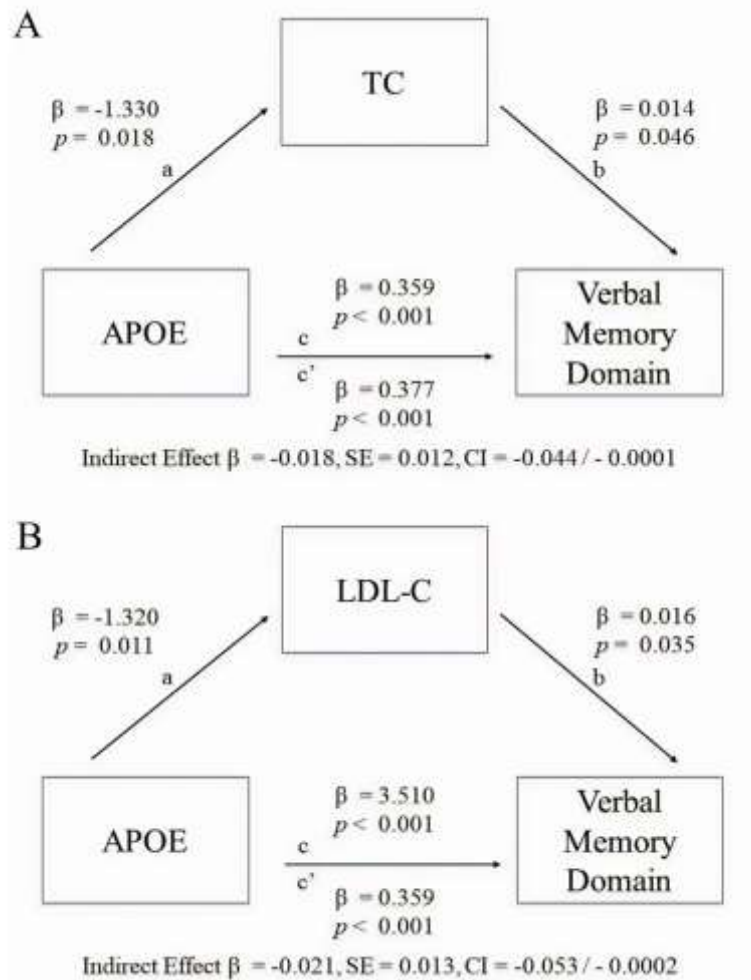
Asumiendo que el genotipo de *APOE* tiene efectos diferentes sobre la cognición en función del sexo y que a su vez tiene efectos diferentes sobre los niveles lipídicos estudiamos el efecto interactivo entre el sexo y los lípidos encontrando resultados significativos. Así, el sexo interactúa con el TC ($F(1) = 8.502$; $p = .004$) y presenta una tendencia con el HDL ($F(1) = 3.747$; $p = .053$) en la muestra general. Cuando dividimos la muestra en función del sexo encontramos que el efecto del sexo sobre los lípidos se da exclusivamente en las mujeres. Así, en las mujeres (pero no en los hombres) portadoras de $\epsilon 2$ ($n = 27$) se encontraron niveles menores de TC ($t(18.74) = 2.114$; $p = .040$, LDL-C $t(36,83) = 1.975$; $p = .056$ y PCR $t(50,61) = 2.421$; $p = .019$) comparadas con las no portadoras .

Se utilizaron análisis de mediaciones para encontrar posibles vías fisiológicas por las que el genotipo *APOE* pudiera estar mediando en los dominios cognitivos de Memoria Verbal y Fluencias a través de los factores de riesgo vascular. Estos análisis se realizaron

para la muestra completa en la que se encontró que el TC y el LDL-C mediaban parcialmente el efecto de *APOE* $\epsilon 2$ sobre el Dominio de la Memoria Verbal (Figura 5).

Figura 5.

Modelos de mediación entre el genotipo, el perfil lipídico y la Memoria Verbal

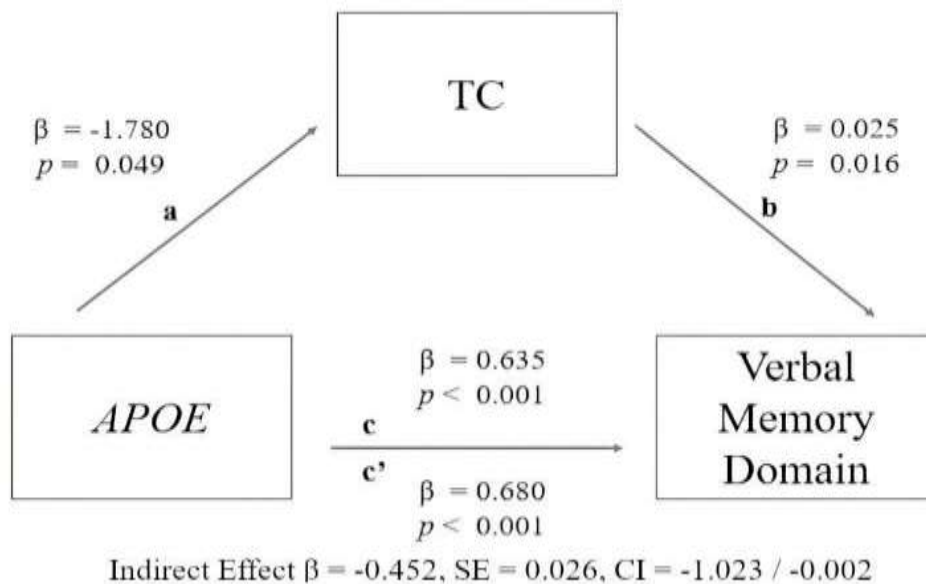


Nota: Variables incluidas en la mediación: *APOE* $\epsilon 2$ (portadores de $\epsilon 2$ vs. no-portadores), lípidos: TC (A) o LDL-C (B) y el Dominio de Memoria Verbal (n = 629). El Path A es la regresión entre la variable independiente (genotipo *APOE*) y el mediador (TC and LDL-C dependiendo del modelo). El Path B analiza el efecto del mediador sobre la variable dependiente (Dominio de Memoria Verbal), El Path C analiza si *APOE* predice la puntuación en el Dominio de Memoria Verbal. El Path C' muestra la asociación entre *APOE* y la puntuación en el Dominio de Memoria Verbal. El efecto indirecto explica el efecto del mediador sobre el modelo. Nuestros resultados muestran que el TC y LDL-C median parcialmente en la relación significativa que existe entre el genotipo de *APOE* y la memoria verbal. Las covariables utilizadas en el modelo son sexo, edad y escolaridad.

El mismo análisis de mediación se realizó dividiendo la muestra por sexos hallando que la mediación parcial del TC sobre el efecto neuroprotector de *APOE* $\epsilon 2$ en el Dominio Memoria Verbal se encontraba exclusivamente en el grupo de mujeres (Figura 6).

Figura 6.

Modelo de mediación entre el genotipo, el perfil lipídico y la Memoria Verbal en mujeres



Nota: Modelo de mediación entre el genotipo de *APOE* $\epsilon 2$ (portadores de $\epsilon 2$ vs. No portadores), TC (A) o LDL-C (B) y el Dominio de Memoria Verbal en la muestra de mujeres (n = 219). El Path A es la regresión entre la variable independiente (genotipo *APOE*) y el mediador (TC). El Path B analiza el efecto del mediador sobre la variable dependiente (Dominio de Memoria Verbal), El Path C analiza si *APOE* predice la puntuación en el Dominio de Memoria Verbal. El Path C' muestra la asociación entre *APOE* y la puntuación en el Dominio de Memoria Verbal. El efecto indirecto explica el efecto del mediador sobre el modelo. Nuestros resultados muestran que el TC media parcialmente en la relación significativa que existe entre el genotipo de *APOE* y la memoria verbal. Las covariables utilizadas en el modelo son sexo, edad y escolaridad.

4.1.4.5 Interacciones gen-gen sobre la cognición

Los análisis realizados para estudiar la interacción entre genes mostraron una interacción entre *APOE* y *BDNF* únicamente para el rendimiento en el Dominio Visoespacial y velocidad (Tabla 10). Aquellos participantes que eran portadores de los alelos Met del gen *BDNF* y $\epsilon 2$ de *APOE* resolvían peor las tareas que implicaban habilidades del Dominio Visoespacial y velocidad (Tabla Suplementaria 6).

Tabla 10.

Interacciones SNP-SNP sobre los dominios cognitivos

	VISOESPACIAL/ VELOCIDAD		MEMORIA VERBAL		FLUENCIA VERBAL	
	β	p	β	p	β	p
<i>BDNF x $\epsilon 2$</i>	-0.936	4.770 ^{e-04}	-0.174	0.521	-0.253	0.336
<i>BDNF x $\epsilon 4$</i>	0.062	0.655	0.228	0.104	-0.023	0.865

4.2 DISCUSIÓN ESTUDIO I

En el Estudio I se investigó el efecto de los genotipos de *APOE* y *BDNF* sobre la cognición en un grupo de participantes mayores de 50 años con factores de riesgo vascular moderados-altos. Además, se estudiaron las interacciones entre genes y gen-ambiente, así como posibles mecanismos fisiológicos que mediaran en estas complejas interacciones y que repercutieran sobre el rendimiento cognitivo.

Nuestro resultado más relevante es la evidencia de que existen diferencias sexuales en el rol que los diferentes genotipos de *APOE* ejercen sobre la cognición. Así, encontramos que, al dividir la muestra por sexos, el efecto neuroprotector que ejerce el alelo $\epsilon 2$ de *APOE* sobre los Dominios de Memoria Verbal y Fluencias que se observa en la muestra general se debe únicamente al efecto en las mujeres. Este dato hasta donde sabemos es novedoso en la literatura ya que no existen estudios que analicen el rol de $\epsilon 2$ sobre la cognición teniendo en cuenta el sexo como variable que determina y diferencia los diferentes mecanismos biológicos subyacentes ejercidos por el gen sobre el envejecimiento cognitivo en una muestra cognitivamente sana de mediana edad.

Otro aspecto relevante que se encontró son las diferencias entre sexos en los niveles de inflamación (PCR) y perfil lipídico entre los diferentes genotipos de *APOE* siendo los portadores del alelo $\epsilon 2$ los que menor inflamación y colesterol presentan. Además, los resultados hallados muestran que el TC y el LDL-C están mediando el efecto del gen sobre la cognición.

Finalmente, la interacción reportada entre el gen *BDNF* y *APOE* muestra que los portadores conjuntamente de los alelos $\epsilon 2$ y *Met* presentan peor rendimiento cognitivo.

Los Dominios de Memoria y las Fluencias son los que se afectan antes en el proceso de envejecimiento (Mueller, 2015), por lo que el hecho de haber encontrado en nuestros

participantes con una media de edad de 65.04 (6.83) años el efecto neuroprotector de *APOE* $\epsilon 2$ en estos dominios de deterioro más temprano es acorde a la literatura

La escasa literatura focalizada en el efecto del alelo $\epsilon 2$ sobre la cognición presenta unos resultados sin consenso (Reas, 2019; McFall, 2015). Mientras que algunos artículos encontraron resultados negativos del efecto de $\epsilon 2$ sobre la cognición (Alfred, 2014; Marioni, 2016), posiblemente debidos al gran rango de edad que abarcan y al efecto pleiotrópico del gen (Iacono, 2019), la mayoría va en la línea de nuestros resultados apuntando a un efecto protector del alelo $\epsilon 2$ sobre la cognición (Reas, 2019; McFall, 2015).

Por otro lado, contrariamente a la hipótesis inicial, no encontramos el efecto detrimental del alelo $\epsilon 4$ sobre la cognición. No obstante, en el estudio de Sinclair (2017) encontraron resultados similares y argumentan que esto es debido a características de su muestra. En el caso de nuestra muestra creemos que sus peculiaridades (personas de media edad con factores de riesgo vascular entre moderados y altos, pero sin patología) podría haber generado un sesgo que ha eliminado sujetos con una genética menos protectora y ha potenciado que nuestra muestra se enriquezca de aquellos que tienen factores neuroprotectores.

Los genes no actúan de una forma individual y aislada, existen múltiples factores ambientales e interacciones con otros genes que se relacionan de formas complejas y que determinan el fenotipo final. En el caso de nuestra muestra, como ya se ha mostrado, el sexo, el perfil lipídico, la PCR y el gen *BDNF* son variables que están implicadas en el efecto de *APOE* sobre la cognición. La edad, un factor que en múltiples estudios se ha implicado en el efecto del gen *APOE* sobre la cognición, en el nuestro no parece tener relevancia, posiblemente debido al escaso rango de edad y a que nuestro estudio se centra en sujetos cognitivamente sanos. En cambio, el sexo como ya se ha mencionado

anteriormente, ha mostrado una interacción con el gen *APOE* que evidencia que el efecto neuroprotector hallado en los portadores de $\epsilon 2$ sobre la Memoria Verbal y las fluencias se da solo en el grupo de mujeres. Concretamente, por cada alelo de *APOE* $\epsilon 2$ que portan las mujeres presentan un beneficio en el Dominio de Memoria Verbal de ~ 0.75 – 0.8 SD y de ~ 0.5 SD en el de Fluencias. Estos datos reflejan un claro beneficio cognitivo que tiene un reflejo en el desempeño de las portadoras de $\epsilon 2$, hasta el punto de que una mujer homocigota para este alelo presenta un beneficio de 1.5 SD en Memoria Verbal y de 1SD en el Dominio de Fluencias frente a otra mujer homocigota para $\epsilon 3$, lo que tiene una clara relevancia clínica.

Hasta el momento este es el primer estudio que se centra en la interacción del sexo sobre el efecto de *APOE* $\epsilon 2$ sobre la cognición en una muestra comunitaria de las características de la nuestra. No obstante, existen estudios que analizan los efectos en el rendimiento cognitivo de la interacción del sexo sobre el alelo $\epsilon 4$ (sex * *APOE* $\epsilon 4$), no obstante, son pocos en población sana de esta franja de edad y muestran que el efecto detrimental de *APOE* $\epsilon 4$ sobre la cognición se da solo en mujeres (Mortensen, 2001) y que los sujetos no portadores del alelo $\epsilon 4$ de sexo masculino presentaron menor rendimiento en memoria y menor volumen hipocampal (Jack, 2015). Finalmente, en un estudio en demencia, el sexo fue considerado como el factor clave para comprender los efectos del gen sobre la cognición ya que las mujeres portadoras de $\epsilon 4$ presentaron mayor riesgo de presentar la EA que los hombres (Fan, 2019, Hobel, 2019). En estos estudios se muestra el mayor impacto detrimental del alelo $\epsilon 4$ sobre la cognición en las mujeres por la implicación de diversos biomarcadores de EA como son los depósitos de la proteína tau (Liu, 2019; Hohman, 2018), diferencias en volúmenes de hipocampo y amígdala (Hobel, 2019) entre otros.

Los posibles mecanismos subyacentes al dimorfismo sexual de *APOE* sobre el rendimiento cognitivo son múltiples y no excluyentes entre sí. Entre ellos, los factores de riesgo vascular, los cambios hormonales vinculados a la edad, la inflamación y las interacciones entre ellos son algunos de los más relevantes (Riedel, 2016). En nuestro estudio observamos diferencias en el perfil lipídico y la inflamación (PCR) entre los genotipos de *APOE*. Así, los portadores del alelo $\epsilon 2$ presentaban menores niveles de TC, LDL-C y PCR en comparación con los portadores de otros genotipos. En el estudio (Hottman, 2014) que comparaba portadores de $\epsilon 4$ vs no portadores, se encontró que los portadores de *APOE* $\epsilon 4$ presentaban niveles menores de HDL-C y mayores de LDL-C en plasma (Hottman, 2014).

Cuando se estudió en nuestra muestra el perfil lipídico en cada sexo por separado, obtuvimos que estos resultados solo estaban presentes en las mujeres. Además, el TC media parcialmente el efecto protector de *APOE* $\epsilon 2$ en la memoria verbal en el grupo completo y en las mujeres, pero no en los hombres. Así, en resumen, encontramos que el efecto neuroprotector sobre la cognición que ejerce el alelo $\epsilon 2$ en el grupo de mujeres podría estar biológicamente explicado por las diferencias en el perfil lipídico que generan los genotipos de *APOE* en el grupo de mujeres y que es diferente en el de hombres. Este mecanismo ha sido sugerido previamente por otros autores hipotetizando que influye en los depósitos y eliminación de $A\beta$ (Li, 2019). No obstante, otros estudios (Schreurs, 2010) no encuentran un efecto significativo del genotipo de *APOE*, el perfil lipídico y el rendimiento cognitivo posiblemente debido a que el colesterol presenta diferente efecto en función de la edad (Bojar, 2016) y a que en algunos estudios no se valora por separado el efecto y niveles de cada tipo de colesterol (LDL-C y HDL-C).

La PCR es un marcador con alta sensibilidad de procesos inflamatorios y se ha visto elevada en procesos de demencia. En el estudio de Bojar et al. (2016) encontraron que las

mujeres homocigotas para el alelo $\epsilon 4$ de *APOE* presentaban niveles más elevados de PCR y menos puntuación en rendimiento cognitivo. En nuestro estudio, en la misma línea del anteriormente citado, encontramos que *APOE* podría estar implicado en los niveles de PCR y su efecto sobre la cognición.

Finalmente, las interacciones entre los genes *APOE* y *BDNF* mostraron que los portadores del alelo $\epsilon 2$ de *APOE*, si también eran portadores del alelo *Met* de *BDNF*, presentaban un peor rendimiento en el dominio Visoespacial y de Velocidad. Este novedoso dato debe ser analizado en el futuro con una muestra mayor para poder sacar conclusiones.

En resumen, nuestro estudio muestra el efecto neuroprotector del alelo $\epsilon 2$ de *APOE* sobre la cognición (específicamente sobre los dominios de memoria verbal y fluencias) en una muestra de adultos de mediana edad con factores de riesgo vascular. Este efecto se da solo en las mujeres, que a su vez presentan un patrón lipídico vinculado al genotipo *APOE* diferente del que presentan los hombres. Por lo tanto, los factores de riesgo vascular podrían modular el efecto de *APOE* sobre la cognición en las mujeres. Finalmente, la interacción de *APOE* con el gen *BDNF* parece tener relevancia sobre la cognición y contribuir a las diferencias entre individuos.

El estudio presenta las siguientes limitaciones: La baja frecuencia del alelo $\epsilon 2$ de *APOE* limita la potencia estadística de nuestro estudio y podría condicionar nuestros resultados a pesar de los esfuerzos hechos para disminuir esta limitación (test de permutaciones, corrección de Bonferroni, análisis de los dominios cognitivos y confirmación en los tests individuales que los forman, etc.).

Además, el perfil cardiovascular moderado-alto de nuestra muestra y el estatus hormonal asociado a la edad (peri-postmenopausia) puede limitar la generalización de nuestros resultados. Así mismo en esta línea el hecho de no tener datos sobre niveles

hormonales solo nos permite realizar hipótesis que abran paso a futuros estudios en los que las limitaciones anteriores deben ser solventadas para comprender mejor el efecto de *APOE* sobre la cognición, así como las variables implicadas y sus mecanismos subyacentes.

4.3 RESULTADOS ESTUDIO 2:

**EFFECTOS DEL SEXO Y APOE SOBRE LA COGNICIÓN EN UNA MUESTRA
DE SUJETOS ADULTOS SEGUIDA LONGITUDINALMENTE**

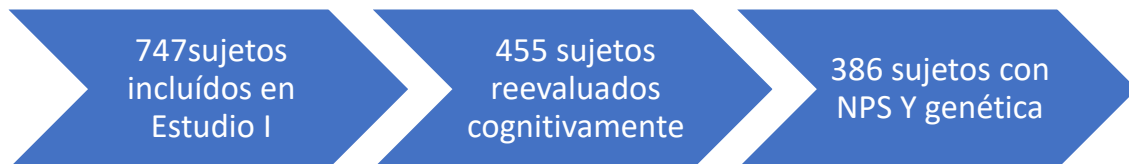
Este estudio se encuentra actualmente en preparación para su consideración editorial

4.3.1 Participantes

De los 747 sujetos incluidos en el AsIA-NP Study entre 2007 y 2010, un total de 455 sujetos aceptaron ser reevaluados cognitivamente entre abril de 2016 y mayo de 2017, después de 7.16 años de media. Los principales motivos de los 303 sujetos que abandonaron nuestro estudio fueron: muerte (23.1%), comorbilidades no compatibles con los criterios de inclusión (16.2%), imposibilidad de contacto por diversos motivos (cambio de residencia, trabajo, otras situaciones) (56.1%). Los detalles del reclutamiento en la fase longitudinal del estudio han sido publicados anteriormente (Crespo-Cuevas et al., 2020). Finalmente se excluyeron aquellos sujetos sin información genética o con una calidad de información genética inadecuada (>1 SNPs sin información). Obtuvimos una muestra final de 386 participantes (Figura 7), con una media de edad de 71.82 años (SD = 6.58) y 6.76 (SD = 4.22) años de educación de media. El 36.80% de los participantes fueron mujeres (n = 142).

Figura 7.

Participantes del Estudio II



En las Tablas 11 y 12 se pueden observar las características de los sujetos que continuaron el estudio y aquellos que no. Cuando comparamos características sociodemográficas entre sujetos con solo la evaluación basal (n = 260) y sujetos con evaluaciones basal y de seguimiento (n = 386), encontramos las siguientes diferencias significativas entre ambas muestras: Los sujetos que abandonaron nuestro estudio presentaban de media mayor edad ($t(648) = -5.07; p < 0.001$), tenían menos años de escolaridad ($t(648) = 2.70; p = 0.01$) y mayores niveles de factores de riesgo vascular evaluados mediante el índice REGICOR ($t(648) = -3.23; p < 0.001$) que los sujetos que pudieron o aceptaron ser reevaluados en el seguimiento.

Tabla 11.*Características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra del Estudio II*

VARIABLE	EVALUACIÓN INICIAL			SEGUIMIENTO		
	muestra (n = 386)	hombres (n = 244)	mujeres (n = 142)	muestra (n = 386)	hombres (n = 244)	mujeres (n = 142)
Demográficas-clínicas						
Edad (años)	65.04 (6.83)	66.14 (6.95)	63.15 (6.20)	71.82 (6.58)	72.80 (6.82)	70.13 (5.79)
Sexo (% mujeres)	36.80	-	-	36.80	-	-
Educación (años)	6.76 (4.22)	6.83 (4.61)	6.63 (3.46)	6.76 (4.22)	6.83 (4.61)	6.63 (3.46)
GDS-15	2.34 (2.56)	1.89 (1.99)	3.10 (3.18)	1.41 (2.26)	1.01 (1.71)	2.08 (2.83)
REGICOR	7.76 (3.58)	8.64 (3.83)	6.25 (2.46)	No data	No data	No data
$\varepsilon 2$ vs no $\varepsilon 2$ (% $\varepsilon 2$ portadores (n))	9.8 (38)	7.8 (19)	13.4 (19)	9.8 (38)	7.8 (19)	13.4 (19)
$\varepsilon 4$ vs no $\varepsilon 4$ (% $\varepsilon 4$ portadores(n))	17.9 (69)	20.1 (49)	14.1 (20)	17.9 (69)	20.1 (49)	14.1 (20)
Dominios Neuropsicológicos (puntuaciones Z)						
Memoria Verbal	0.09 (0.92)	0.02 (0.94)	0.21 (0.87)	-0.01 (0.92)	-0.11 (0.89)	0,16 (0.95)
Fluencias	0.04 (0.84)	0.12 (0.89)	-0.11 (0.71)	0.10 (0.95)	0.17 (0.97)	0.00 (0.93)
Visoespacial/ velocidad	0.06 (0.42)	0.08 (0.42)	0.01 (0.41)	0.16 (1.35)	0.19 (1.54)	-0.02 (0.90)

Nota: Las variables continuas se reportan como media (SD)

Tabla 12

Características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra de sujetos que no continuaron en el estudio.

VARIABLE	MUESTRA (n = 260)	HOMBRES (n = 178)	MUJERES (n = 82)
Variables demográficas y clínicas			
Edad (años)	68.10 (8.48)	69.4 (8.46)	65.37 (7.90)
Sexo (% mujeres)	31.50 (82)	-	-
Educación (años)	5.86 (4.05)	6.21 (4.18)	5.10 (3.65)
GDS-15	2.40 (2.40)	1.80 (1.57)	3.70 (3.26)
REGICOR (0-23)	8.83 (4.81)	10.03 (5.16)	6.17 (2.30)
$\varepsilon 2$ vs no $\varepsilon 2$ (% $\varepsilon 2$ portadores (n))	10.00 (26)	9.00 (16)	12.2 (10)
$\varepsilon 4$ vs no $\varepsilon 4$ (% $\varepsilon 4$ portadores(n))	21.5 (56)	21.30 (38)	22.00 (18)
Dominios Neuropsicológicos (puntuaciones Z)			
Dominio Memoria Verbal	-0.17 (0.88)	-0.16 (0.39)	-0.14 (0,92)
Dominio Fluencias	-0.20 (0.83)	-0.08 (0.83)	-0.40 (0.83)
Dominio Visoespacial/ velocidad	-0.06 (0.41)	-0.04 (0.39)	-0.13 (0.41)

Nota: Las variables continuas se reportan como media (SD)

4.3.2 Genotipo y variables cognitivas

Nuestro objetivo principal fue estudiar los efectos de los genotipos de *APOE* y *BDNF* sobre el cambio en el rendimiento cognitivo en nuestra muestra 7 años después. Cuando analizamos el cambio en cada dominio cognitivo (es decir, la puntuación en el seguimiento menos la puntuación en la evaluación inicial), observamos que, en el Dominio de la Memoria Verbal, los portadores del alelo $\epsilon 2$ de *APOE* presentaron una peor evolución en el tiempo ya que su rendimiento disminuyó más que los no portadores del alelo $\epsilon 2$ (Tabla 13). Estos resultados se replicaron en la submuestra de hombres y mantuvieron su significación tras realizar el test de permutaciones ($\beta = -0.382$; IC del 95%: $-0.670 / -0.095$; $p = 0.01$; $p\text{-perm} = 0.027$). En cambio, las mujeres no mostraron evidencia de tal efecto. Se observaron efectos similares comparando los alelos *APOE* $\epsilon 2$ solo con el alelo de referencia $\epsilon 3$ (datos no mostrados).

Estos resultados contrastaron con los encontrados en el estudio transversal de esta muestra en la visita inicial en la que se evidenció el efecto neuroprotector de $\epsilon 2$ sobre varios dominios cognitivos en la muestra total y, específicamente, en las mujeres (Estudio I, publicado en Lamonja-Vicente, N. et al., (2021).

Con respecto al alelo $\epsilon 4$ de *APOE* $\epsilon 4$ y al polimorfismo rs6265 del *BDNF*, no hubo asociaciones significativas para ninguno de los dominios cognitivos estudiados y en ninguno de los sexos.

Tabla 13.

Asociación entre *APOE* y *BDNF* y los cambios en las puntuaciones de los dominios cognitivos.

	VISOSPACIAL/VELOCIDAD					MEMORIA VERBAL					FLUENCIA VERBAL				
TODOS	n	β	95%CI	P	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	358	0.235	-0.099 / 0.569	0.169	0.339	374	-0.147	-0.320 / 0.027	0.100	0.319	372	-0.168	-0.343 / 0.007	0.060	0.223
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	358	0.026	-0.436 / 0.487	0.914	1	374	-0.238	-0.474 / -0.001	0.050	0.180	372	0.105	-0.137 / 0.348	0.394	0.840
<i>BDNF</i> (Met)	363	0.037	-0.205 / 0.279	0.767	0.989	379	0.008	-0.119 / 0.135	0.907	1	377	-0.020	-0.150 / 0.110	0.765	0.995
HOMBRES	n	β	95%CI	P	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	225	0.306	-0.176 / 0.789	0.215	0.377	233	-0.163	-0.352 / 0.026	0.093	0.270	233	-0.192	-0.392 / 0.007	0.061	0.217
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	225	-0.008	-0.768 / 0.753	0.984	1	233	-0.382	-0.670 / -0.095	0.010	0.027	233	0.135	-0.176 / 0.446	0.395	0.828
<i>BDNF</i> (Met)	228	0.077	-0.279 / 0.433	0.672	0.962	236	0.009	-0.131 / 0.150	0.897	1	236	-0.092	-0.243 / 0.059	0.234	0.643
MUJERES	n	β	95%CI	P	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	133	-0.011	-0.185 / 0.163	0.902	1	141	-0.116	-0.499 / 0.266	0.552	0.961	139	-0.075	-0.440 / 0.290	0.686	0.987
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	133	0.101	-0.086 / 0.287	0.293	0.714	141	-0.017	-0.448 / 0.414	0.939	1	139	0.041	-0.362 / 0.445	0.841	1
<i>BDNF</i> (Met)	135	-0.066	-0.183 / 0.050	0.267	0.675	143	0.004	-0.267 / 0.275	0.977	1	141	0.154	-0.103 / 0.412	0.242	0.645

Nota. Regresiones lineales *APOE* y *BDNF* y los cambios en las puntuaciones Z de los Dominios Cognitivos en el basal y seguimiento. Coeficientes Beta (y 95%CI) representan el efecto de cada alelo minoritario extra. Edad, Sexo, escolaridad, depresión basal, REGICOR basal y cognición basal .se incluyen como covariables. Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (i.e. alelo-dosis dependiente) P-perm: probabilidad de obtener los valores p tras 1000 permutaciones.

4.3.3 Análisis *post hoc*

Con el fin de determinar si existían diferencias sociodemográficas entre los sujetos que discontinuaron el estudio (solo con la evaluación inicial) y los que se reevaluaron en el seguimiento (evaluación inicial y de seguimiento) que pudieran sesgar los resultados, se realizó el análisis de asociación entre los polimorfismos genéticos analizados y la cognición en la evaluación inicial en ambos grupos por separado. Los principales resultados en ambos grupos (participantes con seguimiento ($n = 386$) y sin seguimiento ($n = 260$)) coincidieron con el papel neuroprotector del alelo $\epsilon 2$ sobre los Dominios de Memoria Verbal y Fluencias en las mujeres publicado en el Estudio I, (Tablas Suplementarias 7-8) independientemente de si formaban parte del grupo con o sin seguimiento mostrando que no existen diferencias iniciales entre los grupos en cuanto al efecto genético sobre los dominios cognitivos.

Respecto a los resultados de la visita de seguimiento analizada de forma transversal en aquellos sujetos que continuaron el estudio, los análisis de asociación con el rendimiento cognitivo mostraron que este efecto neuroprotector del alelo $\epsilon 2$ observado en la visita inicial desaparecía y los portadores y no portadores de dicho alelo presentaban un rendimiento cognitivo similar (Tabla 14). Centrando específicamente los resultados en el Dominio de Memoria Verbal, se observó una tendencia hacia un efecto negativo del alelo $\epsilon 2$ entre los hombres ($p = 0.056$) y una tendencia hacia un efecto protector entre las mujeres ($p = 0.073$), pero sin alcanzar significación estadística en ningún caso.

Tabla 14.

Resultados mediante regresión lineal de las asociaciones entre los polimorfismos de APOE y BDNF y las puntuaciones Z de los dominios cognitivos en el seguimiento.

TOTAL	VISOSPACIAL/VELOCIDAD				MEMORIA VERBAL				FLUENCIA VERBAL			
	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	0.267	-0.068 / 0.602	0.119	0.273	-0.180	-0.391 / 0.030	0.094	0.322	-0.178	-0.396 / 0.040	0.111	0.340
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	-0.020	-0.483 / 0.443	0.933	1	-0.028	-0.313 / 0.258	0.850	0.999	0.283	-0.016 / 0.582	0.064	0.212
<i>BDNF</i> (Met)	0.059	-0.184 / 0.302	0.653	0.951	-0.038	-0.191 / 0.116	0.633	0.972	0.105	-0.056 / 0.266	0.203	0.563
HOMBR ES	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	0.334	-0.150 / 0.817	0.177	0.331	-0.188	-0.424 / 0.047	0.118	0.367	-0.224	-0.483 / 0.035	0.092	0.318
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	-0.112	-0.861 / 0.642	0.772	0.996	-0.354	-0.714 / 0.007	0.056	0.199	0.285	-0.116 / 0.685	0.165	0.488
<i>BDNF</i> (Met)	0.110	-0.246 / 0.465	0.546	0.863	-0.073	-0.247 / 0.101	0.410	0.857	0.081	-0.114 / 0.275	0.417	0.858
MUJERE S	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	0.032	-0.155 / 0.216	0.741	0.999	-0.168	-0.614 / 0.278	0.462	0.889	-0.034	-0.459 / 0.392	0.877	1
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	0.128	-0.072 / 0.329	0.213	0.624	0.437	-0.037 / 0.911	0.073	0.247	0.287	-0.174 / 0.748	0.224	0.590
<i>BDNF</i> (Met)	-0.064	-0.189 / 0.060	0.313	0.779	0.055	-0.261 / 0.370	0.734	0.997	0.161	-0.140 / 0.461	0.296	0.721

Nota. Coeficientes Beta (y 95%CI) representan el efecto de cada alelo minoritario extra. Edad, Sexo, escolaridad, depresión basal, REGICOR basal y cognición basal se incluyen como covariables. Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (i.e. alelo-dosis dependiente) P-perm: probabilidad de obtener los valores p tras 1000 permutaciones. *APOE* n = 374 (233 hombres; 139 mujeres) and *BDNF* n = 379 (236 hombres; 141 mujeres).

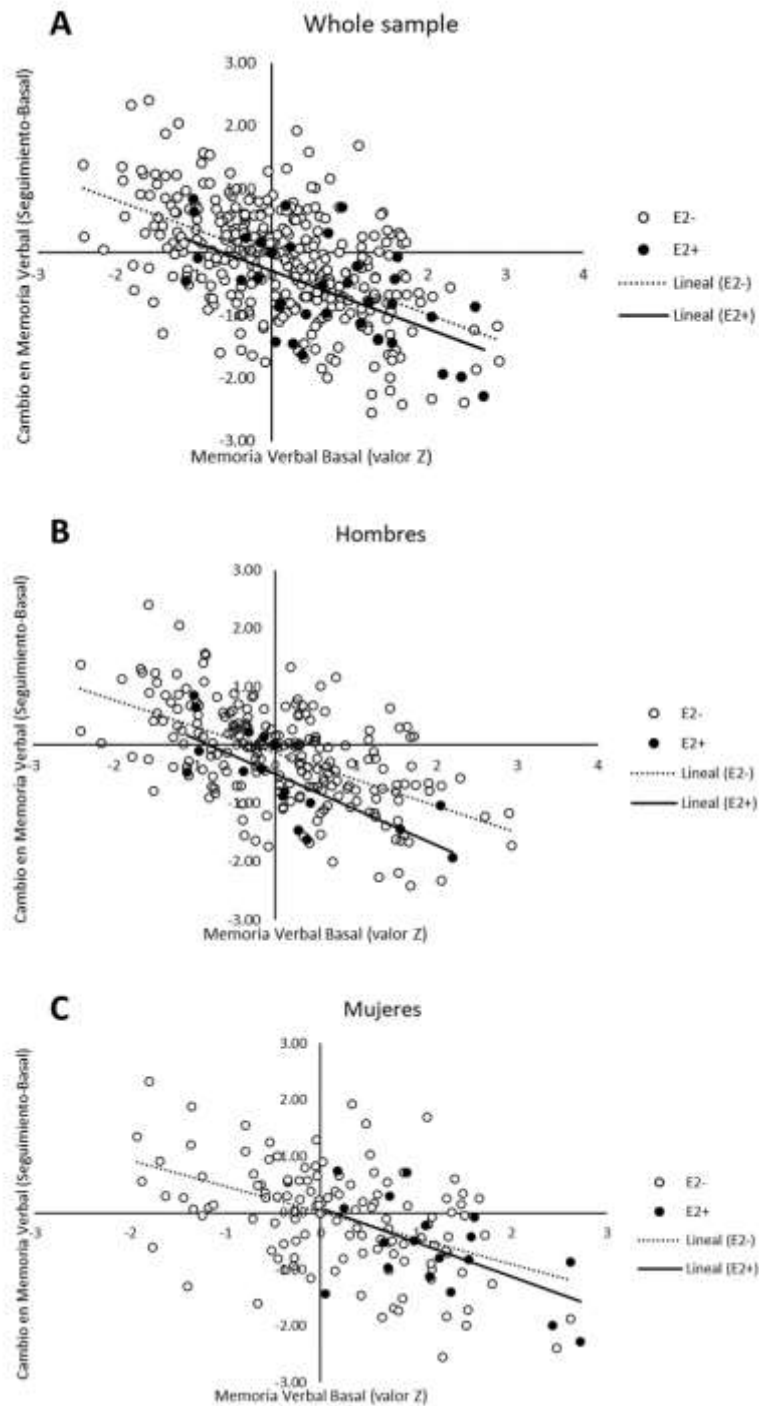
4.3.3.1 Regresión a la media

Se estudió la presencia de posibles efectos de regresión a la media (RTM) con el objetivo de comprender mejor los complejos resultados obtenidos sobre el efecto del alelo $\epsilon 2$ sobre el rendimiento en el Dominio de Memoria Verbal: neuroprotector en el sexo femenino en el estudio transversal de la muestra de estudio en la evaluación inicial, sin efecto significativo en la evaluación final y detrimental en hombres en estudio longitudinal al estudiar el cambio.

Los resultados mostraron efectos de RTM en la muestra, pero con diferencias en función del sexo y genotipo $\epsilon 2$. Así, se encontraron diferencias en la relación entre los cambios en Memoria Verbal y las puntuaciones basales de dicho dominio entre los portadores de $\epsilon 2$ comparados con los no portadores. En la muestra total (Figura 8A), se observan efectos de RTM donde los individuos con mejor resolución en la evaluación basal (parte derecha de los gráficos) tienen una tendencia a disminuir en la segunda evaluación (parte inferior de los gráficos). Aunque estos efectos se observan independientemente del genotipo, son más destacados en los portadores de $\epsilon 2$ que en los no portadores. La pendiente de la línea de regresión es parecida en ambos grupos, pero la intersección con el eje vertical se produce en valores negativos en el caso de los portadores de $\epsilon 2$ indicando una mayor tendencia a valores de cambio negativos en esta submuestra.

Figura 8.

Diagrama de dispersión de las puntuaciones Z de la memoria verbal a lo largo de los puntos de tiempo que muestran el cambio (seguimiento menos el valor inicial) frente a las puntuaciones iniciales en la muestra total (A), en hombres (B) y en mujeres (C).



Cuando se analizan los efectos de RTM en cada sexo por separado, vemos que el sexo es un elemento diferenciador del comportamiento de los datos (Figuras 8B y 8C). En los hombres, observamos que tanto en los portadores de $\epsilon 2$ como en los no portadores existe el efecto de RTM, pero éste es mucho menos notorio en el grupo de los no portadores de $\epsilon 2$ (línea discontinua) donde hubo menos variación en la media grupal entre las dos evaluaciones (Barnett et al., 2005). En cambio, entre las mujeres se observan pocas diferencias entre portadoras y no portadoras de alelos $\epsilon 2$ en el perfil de cambio cognitivo. Aunque existen efectos de RTM, estos son relativamente independientes del genotipo de *APOE*.

Con el fin de corregir este efecto, ya se había incluido en todos los análisis longitudinales el rendimiento cognitivo en la evaluación inicial como covariable y salió significativa en casi todos los modelos de regresión. Esto es un indicador de que corrige con éxito los sesgos por valores extremos (datos no mostrados).

Como método alternativo al ajuste con los valores basales, se intentó reducir este sesgo de RTM repitiendo los análisis ajustando por la media entre las puntuaciones de la primera y segunda evaluación. Este método ha sido propuesto por algunos autores como una mejor alternativa para corregir los efectos de RTM (Chiolero et al., 2013; Cattaneo et al., 2020). No obstante, los resultados obtenidos fueron similares: una mayor disminución en la puntuación del Dominio Memoria Verbal entre los portadores del alelo $\epsilon 2$ en la muestra completa y en la submuestra de hombres (Tabla Suplementaria 9).

4.3.4 Otras interacciones con los dominios cognitivos

4.3.4.1 Edad

Los análisis de las interacciones de *APOE* y *BDNF* con la edad no mostraron efectos significativos sobre el cambio en rendimiento cognitivo entre las visitas de seguimiento y la inicial en la muestra general ni dividiendo por sexos. No obstante, cuando la edad se estratificó en mayores y menores de 71 años (edad media en nuestra cohorte) observamos que el efecto detrimental del alelo $\epsilon 2$ sobre el cambio en el Dominio de la Memoria Verbal se daba exclusivamente en los hombres jóvenes (Tabla Suplementaria 10).

4.3.4.2 Interacciones Gen-gen.

Cuando estudiamos el efecto de la interacción *APOE*BDNF* sobre el cambio en el rendimiento en el Dominio Visuoespacial y de Velocidad (dominio con el que encontramos interacciones en el Estudio I), no observamos resultados significativos ($p > 0.05$) (Tabla Suplementaria 11).

4.4 DISCUSIÓN ESTUDIO II

APOE es uno de los genes más estudiados en el ámbito de la demencia y el envejecimiento cognitivo. A pesar de ello todavía es un reto comprender los complejos efectos interactivos de sus genotipos con otras variables como el sexo, la edad, los factores de riesgo vascular y las hormonas (Riedel et al., 2016) y su efecto sobre la cognición, así como los mecanismos biológicos en los que está sustentado.

El objetivo principal del estudio es estudiar longitudinalmente los efectos interactivos entre el sexo y el genotipo *APOE* y *BDNF* sobre la cognición en una muestra de adultos mayores. Especialmente se pone el foco sobre el efecto del alelo $\epsilon 2$ de *APOE* sobre el cambio en los Dominios de Memoria Verbal y Fluencias longitudinalmente así como su interacción con el sexo con el fin de profundizar en los resultados obtenidos en el Estudio

I. Nuestra principal hipótesis es que se encontrarán resultados en la línea de los reportados en el Estudio I en los que existe una interacción entre el sexo y *APOE* y las mujeres portadoras del alelo $\epsilon 2$ presentarán un mejor envejecimiento cognitivo en el ámbito de la Memoria Verbal y las Fluencias.

En nuestros resultados observamos que, en efecto, existe una interacción del genotipo *APOE* con el sexo sobre la cognición en el estudio longitudinal como ya encontramos previamente en nuestro Estudio I de forma transversal y se ha reportado en la literatura (Riedel et al., 2016). No obstante, a diferencia de lo esperado en base a los resultados del Estudio I, en el Estudio II no se replican estos resultados transversalmente y, cuando lo estudiamos de forma longitudinal, la interacción hallada sobre la evolución en el dominio de Memoria Verbal se da en hombres. Los portadores del alelo *APOE* $\epsilon 2$ evolucionan peor longitudinalmente en dicho dominio comparados con los no-portadores de $\epsilon 2$ y presentan un mayor decremento en las puntuaciones. Además, cuando se analiza este efecto detrimental en hombres cogiendo como punto de corte la media de edad (71 años), este efecto sólo se da en los jóvenes (<71 años) posiblemente debido a que los más mayores que se mantienen en nuestra muestra presentan algún factor protector no detectado que compensa este efecto negativo del alelo y les ha permitido sobrevivir y en mejores condiciones.

Existe poca literatura publicada sobre el alelo $\epsilon 2$ y cognición y menos aún que analice la importancia de la interacción con el sexo de un modo longitudinal y en muestras con características similares a la nuestra (adultos mayores cognitivamente sanos, pero con factores de riesgo vascular). Algunos estudios mostraron un efecto neuroprotector del alelo $\epsilon 2$ en el declive cognitivo en muestras de sujetos cognitivamente sanos y demenciados (Chen et al., 2017; Kim et al., 2017), un mejor rendimiento en tareas de memoria tanto a largo como a corto plazo (Wilson et al., 2002; Small et al., 2004; Wisdom

et al., 2011). No obstante, otros estudios cuestionan el rol neuroprotector del alelo $\epsilon 2$ (Marioni et al., 2016; Meyer et al., 1998; Lancaster et al., 2017; Alexander et al., 2007; Lancaster et al., 2016). No obstante, ninguno de estos estudios ha analizado los datos desde la perspectiva del sexo como variable que interactúa y que tiene gran relevancia por las diferencias hormonales y sus implicaciones biológicas en la cognición. Concretamente el efecto del sexo sobre el genotipo $\epsilon 2$ de *APOE* solo ha sido analizado por unos pocos autores. Hyman et al., (1996) en un estudio con un seguimiento longitudinal de 4 a 7 años en el que reportó que los portadores del alelo $\epsilon 2$ de sexo femenino presentaban una mejor resolución en tareas de recuerdo demorado. Por otro lado, Davies et al., (2014) en un metaanálisis reportó una asociación nominal en mujeres portadoras de $\epsilon 2$ y un declive cognitivo más lento. Por lo tanto, hasta donde sabemos, el único estudio que se focaliza en la interacción sexo**APOE* $\epsilon 2$ y su efecto sobre la cognición es el nuestro que publica los resultados del Estudio I: Lamonja-Vicente et al., (2021). En este estudio además proponemos un posible mecanismo fisiológico explicativo basado en el perfil lipídico y su interacción con el sexo.

El perfil lipídico, especialmente en nuestra muestra con factores de riesgo vascular moderados-altos y a partir de los resultados obtenidos en el Estudio I, podría explicar en cierto modo los resultados encontrados ya que *APOE* está implicado en el transporte lipídico en el sistema nervioso central (Muros et al.1996) y sus alelos están asociados a diferentes niveles lipídicos en suero siendo $\epsilon 4$ el que peores perfiles presenta (Bennet et al., 2007; Reiman et al., 2020). El exceso de TC genera neuroinflamación y neurodegeneración que a su vez se asocia a perfiles cognitivos peores.

Otros factores que podrían estar detrás de nuestro resultado incluyen el efecto de otros genes que han demostrado tener un rol importante sobre la cognición, por ejemplo, el gen *BDNF* (Lim et al., 2013; Lim et al., 2015), otros factores de riesgo vascular, aspectos

relacionados con el estilo de vida como son la dieta (Zhang et al., 2021), la reserva cognitiva (Stern, 2009) o el ejercicio físico (Stringa et al., 2020; Kim et al., 2021), entre otros. Además, todos estos factores generan complejas interacciones entre sí. No obstante, una de las principales limitaciones de este estudio es la falta de datos sobre estas variables, por lo que en esta línea solo podemos realizar hipótesis que incentiven nuevos estudios. Existen otras limitaciones del estudio, entre las que cabe destacar la pérdida muestral en el seguimiento longitudinal del estudio. Esta reducción en el tamaño muestral ha condicionado la potencia estadística de la muestra. Además, la discontinuación de participantes no ha sido aleatoria y ha sido mayor entre aquellos sujetos con mayor edad y mayor riesgo cardiovascular. La reducción de la muestra en el estudio longitudinal ha acentuado una limitación habitual en los estudios genéticos de la *APOE*, que es la baja frecuencia de portadores del alelo *APOE* $\epsilon 2$ pudiendo haber condicionado los resultados, especialmente en los análisis estratificados por sexo. Por último, hemos hallado efectos de regresión a la media en nuestros datos. Estos efectos, esperables en series de datos con dos mediciones separadas en el tiempo, parecen afectar a los datos de forma diferenciada según el sexo y el genotipo, añadiendo complejidad adicional a la interpretación de nuestros resultados.

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN GENERAL

5.1 DISCUSIÓN GENERAL

Los logros sanitarios y sociales conseguidos en las sociedades occidentales han provocado una transformación demográfica debido a un incremento de la esperanza de vida y a un progresivo envejecimiento de la población. En paralelo a este cambio crece la importancia de conseguir que las personas no solo vivan más, sino que vivan mejor. Así, conocer mejor los factores que influyen en las distintas dimensiones del envejecimiento ha de permitir elaborar intervenciones personalizadas que favorezcan un envejecimiento activo y saludable. En el contexto específico del envejecimiento cognitivo, en la presente tesis doctoral se ha analizado una muestra de participantes mayores de 50 años cognitivamente sanos con factores de riesgo vascular moderados-altos a los que se les ha realizado un seguimiento neuropsicológico durante 7 años. Sobre esta muestra se han estudiado el efecto individual y combinado de algunos de los principales factores modificables y no modificables sobre las diferencias individuales observadas en el rendimiento cognitivo.

Dentro de los factores no modificables, se ha prestado especial atención al efecto de la genética sobre la cognición. Específicamente los resultados de nuestro estudio se han centrado en el gen *APOE*, el más ampliamente relacionado con el deterioro de las funciones cognitivas asociado a la edad (Fan et al., 2019), y el efecto diferencial de sus polimorfismos sobre la cognición. Estas diferencias podrían estar explicadas por su rol previamente mostrado en literatura en procesos neuroinflamatorios (Zhao et al., 2018), metabólicos (Liu et al., 2013) y de reparación neural (Dumanis et al., 2009) y en la creación de redes neurales que influyen directamente sobre el rendimiento cognitivo. Además, se ha estudiado el rol del sexo y la edad como variables no modificables con un

importante peso sobre la cognición. Ambas variables se han mostrado en la literatura como relevantes en la comprensión de las diferencias individuales en cuanto al envejecimiento cognitivo y ambas se han relacionado con el rol de *APOE* sobre el envejecimiento cognitivo. Respecto al sexo, varios estudios apuntan a que es un modulador del efecto del gen sobre la cognición. No obstante, la mayoría se han centrado en el efecto deletéreo del alelo $\epsilon 4$ (Fan, 2019; Hobel, 2019). Respecto a la edad, el efecto pleiotrópico antagonista de este gen (Turminello, 2011) junto con la evidencia de que la mayoría de las funciones cognitivas empeoran con la edad da relevancia a profundizar en el efecto de esta variable, especialmente en el seguimiento longitudinal de la muestra.

Dentro de los factores modificables se ha profundizado en el estudio del efecto de los factores de riesgo vascular, un aspecto muy relevante en nuestra muestra por sus características clínicas basales y que se ha visto en literatura repetidamente vinculado a deterioro cognitivo y peor envejecimiento del sistema nervioso central en general. Concretamente, dentro de los factores de riesgo vascular, se ha profundizado en el rol de los procesos inflamatorios, medidos mediante la PCR, y del perfil lipídico. En el caso de la PCR, niveles elevados de ésta repercuten negativamente en la cognición (Bojar, 2016). El perfil lipídico se ha encontrado en la literatura fuertemente relacionado con la cognición, siendo una de las posibles explicaciones de esta relación su efecto sobre la acumulación de beta amiloide en el sistema nervioso central (Van Vliet, 2012). Además, resulta muy interesante la interacción que existe entre variación en los niveles lipídicos circulantes y el gen *APOE*, encontrándose en la literatura un efecto diferencial en su metabolismo en función del genotipo (Bennet, 2007). Esto último nos genera un interesante vínculo con los factores no modificables que inciden sobre la cognición y una forma indirecta de incidir sobre ellos. También se ha estudiado el efecto del nivel

educativo, ya que ha sido identificado como un factor de relevancia en las diferencias individuales en el deterioro cognitivo (Lövdén et al., 2020).

Para analizar con profundidad el efecto de estos factores modificables y no modificables relacionados con la cognición así como sus posibles interacciones, en esta tesis se han usado dos abordajes diferentes y complementarios. Mientras que en el Estudio I se realizó un análisis transversal de la visita inicial, en el Estudio II se repitió el análisis transversal 7 años después, pero además se realizó un estudio longitudinal de los datos para poder apreciar la evolución en el perfil cognitivo de la muestra. Así, el principal hallazgo del Estudio I fue la evidencia del efecto interactivo entre el sexo y el genotipo de *APOE* sobre la cognición, destacando así la importancia de analizar los efectos del gen sobre la cognición separadamente para hombres y mujeres ya que existen mecanismos biológicos como el efecto de los lípidos sobre el cerebro que repercuten de forma diferente en función del sexo. Así, obtuvimos un claro efecto neuroprotector del alelo *APOE* $\epsilon 2$ sobre los dominios de Memoria Verbal y Fluencias en las mujeres. Este efecto protector tenía magnitud relevante desde el punto de vista clínico y estaba mediado por los niveles de colesterol. En cambio, en los hombres no se encontró ningún resultado significativo. Estos datos son de especial relevancia ya que los dominios encontrados son los más sensibles al deterioro inicial de la cognición (Mueller, 2019). y van en la línea que otros autores apuntan sobre el efecto neuroprotector de $\epsilon 2$ (Reas, 2019). Además, la interacción de *APOE* $\epsilon 2$ con el sexo y su efecto diferencial sobre la cognición mediada por los lípidos abre un interesante campo en el que indagar en futuros estudios y que puede explicar parte de las discrepancias observadas previamente en la literatura.

A partir de estos interesantes y novedosos hallazgos, en el Estudio II buscamos analizar la evolución de esta muestra 7 años después. Para nuestra sorpresa, vimos que los efectos neuroprotectores del alelo $\epsilon 2$ en mujeres encontrados en el Estudio I desaparecían en un

análisis transversal de la misma muestra evaluada 7 años más tarde y no parecía haber diferencias entre portadores y no portadores del alelo $\epsilon 2$ ni en la muestra total ni en cada sexo por separado. Además, encontramos que, al estudiar longitudinalmente el cambio en cada dominio cognitivo, no se observaban diferencias significativas en el grupo de mujeres a pesar de mantenerse la tendencia del Estudio I. Los resultados en hombres eran drásticamente diferentes: los portadores del alelo $\epsilon 2$ presentaban mayor cambio y además en un sentido negativo en el Dominio de Memoria Verbal. Esto se traduce en que a más alelos $\epsilon 2$ existe una peor evolución cognitiva en este dominio cognitivo. Aunque los hombres portadores de alelos $\epsilon 2$ no muestran un rendimiento significativamente distinto a los no portadores ni en la visita basal ni en la de seguimiento a los 7 años, sí que existe una cierta tendencia hacia presentar valores ligeramente elevados en la visita basal y ligeramente bajos en la de seguimiento, que se evidencia estadísticamente en un cambio (i.e. un declive cognitivo) significativamente mayor en los hombres $\epsilon 2$.

La discordancia entre los resultados del Estudio I y los del Estudio II podría ser explicada por las diferencias entre la muestra de cada estudio. A pesar de ser una misma muestra, la n se ha visto disminuida de 648 individuos en el Estudio I a 386 en el Estudio II y ambas muestras presentan diferencias significativas entre sí en variables de gran relevancia en la cognición como son la edad, el sexo, el nivel académico y la puntuación en REGICOR. Estas diferencias podrían haber sesgado nuestra muestra del Estudio II permitiendo que se mantengan en el estudio longitudinal aquellos sujetos con perfiles de riesgo menor. Aún así, en la visita basal no se han observado diferencias en los efectos genéticos de los alelos estudiados entre los sujetos que completaron el estudio y los sujetos que discontinuaron.

Además, los efectos de regresión a la media (RTM) en nuestra muestra son diferentes en hombres y mujeres, lo que podría también explicar en parte nuestros resultados. Estos

efectos son intrínsecos a los estudios longitudinales cuando existe cierto error aleatorio en la medición de las variables observadas (Barnett et al., 2005). Cuando se realizan evaluaciones a la misma persona en distintos momentos, valores relativamente altos (o bajos) en la medición inicial es probable que vayan seguidos por valores menos extremos y más cercanos al valor medio real en mediciones siguientes. El hecho de que estos efectos parezcan estar acentuados en los hombres portadores de alelos $\epsilon 2$ podría haber contribuido a los resultados observados en el estudio longitudinal, aunque estos resultados continuaron observándose cuando se incluyeron covariables como la puntuación basal o el promedio basal-final.

Finalmente, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el Estudio I (Lamonja-Vicente et al., 2021) podemos atribuir al perfil lipídico un papel destacado en las asociaciones observadas en el envejecimiento cognitivo, pero no hemos podido confirmarlo en el estudio longitudinal al no disponer de los datos. Este hallazgo tiene especial relevancia en nuestra muestra que presenta un perfil de riesgo vascular moderado-alto. Además, nuestros resultados están respaldados por la literatura ya que la proteína APOE regula el transporte y almacenamiento lipídico (Tao et al., 2014) y se han visto diferencias significativas en la concentración lipídica en el suero entre sus diferentes alelos. En concreto, el 2-5% de la variación en los niveles de TC se explica por su genotipo (Kolovou, 2009) y los homocigotos $\epsilon 2/\epsilon 2$ presentan niveles de LDL-C un 30% menores que los homocigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$ (Bennet et al., 2007).

Cabe destacar el importante papel del dimorfismo sexual en el efecto del genotipo *APOE* sobre la cognición posiblemente debido a los complejos y diversos mecanismos biológicos en los que las hormonas sexuales están implicadas. En el sistema nervioso central el rol de las hormonas sexuales se ha investigado en múltiples estudios, siendo los estrógenos los más ampliamente documentados y generalmente asociados a la

neuroprotección a través de mecanismos neurovasculares. Los andrógenos, en cambio, presentan un rol tanto protector como perjudicial sobre la neurovasculatura (Robinson et al., 2019). En este sentido, en mujeres se ha reportado un menor decremento del flujo sanguíneo asociado a la edad (Rodríguez et al., 1988). Este perfil también se ha asociado en portadores del genotipo $\epsilon 2$ de *APOE* (Hays et al., 2020). No obstante, no podemos descartar la existencia de algún otro factor ambiental o proceso biológico que no hayamos considerado, que presente diferente distribución según el sexo y que pueda contribuir a explicar las interacciones *APOE**sexo detectadas en los estudios de esta tesis doctoral.

Tomando todas estas informaciones en conjunto, y trasladándolas al ámbito clínico, esta tesis arroja luz sobre la gran complejidad que existe en la interacción de variables modificables y no modificables y su efecto sobre las diferentes trayectorias en el envejecimiento cognitivo. Los resultados presentados muestran como solo con unas pocas variables estudiadas (de las infinitas combinaciones que podríamos encontrar en un solo individuo) se generan complejas y relevantes diferencias individuales entre los participantes configurando así un perfil único en cada sujeto. En algunos casos, estas diferencias individuales adquieren efectos de una magnitud clínicamente relevante. Nuestros resultados refuerzan la gran relevancia de acercarnos a la medicina personalizada y a un estudio y comprensión mayor de las interacciones entre variables.

5.2. Aportaciones y limitaciones

Las principales aportaciones de esta tesis resultan novedosas contribuyendo a la literatura con datos que hasta el momento no se habían publicado sobre el efecto del genotipo *APOE* $\epsilon 2$ sobre la cognición y las variables moduladoras de este proceso. Esto es debido a que, a pesar de ser *APOE* un gen ampliamente estudiado en especial en relación con el deterioro cognitivo y la EA, la mayoría de los estudios se han focalizado en el estudio del efecto deletéreo de su variante alélica $\epsilon 4$ comparando a sus portadores con los no portadores, grupo en el que se aglutinan el resto de las variantes alélicas (los $\epsilon 2$ y los $\epsilon 3$). Así, en la gran mayoría de estudios, los efectos de la variante alélica *APOE* $\epsilon 2$ han quedado diluidos y sin estudiarse de una forma metodológicamente adecuada para poder observar su efecto sobre la cognición. Esta forma de analizar sus alelos se debe a la escasa representación de *APOE* $\epsilon 2$ en la población y a que, históricamente, el foco se ha puesto sobre los efectos deletéreos de *APOE* $\epsilon 4$.

En nuestro estudio cuando analizamos a los portadores de *APOE* $\epsilon 2$ vs los no portadores, encontramos que los portadores del alelo $\epsilon 2$ tenían una mejor resolución en tareas que implican memoria verbal y fluencias. Cuando a este análisis le incorporamos el sexo como variable implicada, observamos que el beneficio de $\epsilon 2$ sobre estos dominios cognitivos era exclusivo en el grupo de mujeres. Finalmente, hallamos que el colesterol actuaba como variable mediadora en esta interacción *APOE* * SEXO sobre la cognición. Este hallazgo resulta muy interesante debido a la gran implicación de este gen en el transporte lipídico. Además, este dato presenta interesantes implicaciones trasladables a la práctica clínica.

Respecto al segundo estudio, presenta el seguimiento longitudinal de la muestra del Estudio I permitiéndonos observar su evolución a lo largo del tiempo y analizar con mayor detalle los resultados hallados anteriormente. Gracias a este segundo estudio,

hemos podido evidenciar que, en la misma muestra años después, el sexo sigue siendo una variable mediadora del efecto del genotipo *APOE* sobre la cognición mostrando así la importancia de analizar los resultados de forma independiente en cada sexo. No obstante, al estudiar cada sexo por separado, nuestros resultados previos en el análisis transversal (neuroprotección del alelo $\epsilon 2$ sobre la cognición en mujeres) no se han replicado: en el análisis transversal del Estudio II no se evidencian diferencias cognitivas en función del genotipo y en el longitudinal encontramos que los hombres portadores de *APOE* $\epsilon 2$ han empeorado más su rendimiento cognitivo en el dominio de memoria verbal que los que no presentan este alelo.

Debemos destacar que nuestra muestra es una muestra de sujetos que, pese a ser sanos, presentan un nivel medio-alto de factores de riesgo vascular valorado con el índice REGICOR. Una gran limitación de nuestro estudio es que no contamos con resultados serológicos de la visita de seguimiento por lo que no podemos comprobar si 7 años después los lípidos siguen implicados en la relación entre *APOE* y la cognición. No obstante, como el primer estudio arrojó el dato de que el colesterol estaba implicado como mediador entre el genotipo y la cognición y, además, nuestros sujetos hombres presentaban mayores niveles de TC que las mujeres, hipotetizamos que el perfil lipídico es un factor determinante en la dirección de nuestros resultados. Otra limitación importante es que no se han tenido en cuenta variables como el ejercicio físico o la reserva cognitiva, así como otros genes que también se han visto implicados en la cognición y que habría sido muy interesante estudiar tanto su efecto individual como sus interacciones.

5.3. Implicaciones futuras

Históricamente el cerebro ha sido un órgano tan enigmático como atractivo para los científicos de diferentes épocas que han centrado sus esfuerzos en intentar comprender su desarrollo y funcionamiento tanto normativo como patológico. En esta línea y vinculado al envejecimiento poblacional que define nuestra sociedad, un nuevo y apasionante campo de trabajo se ha abierto en las últimas décadas: la comprensión del envejecimiento de este órgano (tanto patológico como normativo) y su repercusión sobre la cognición, así como la búsqueda de aquellos factores modificables o no modificables que están implicados en las diferencias interindividuales. En la actualidad cada día estamos más cerca de una medicina individualizada que permita realizar pronósticos y planes preventivos que además de tener un efecto muy positivo sobre la salud poblacional tenga implicaciones sociales, políticas y económicas, así como puede ayudar a transformar las sociedades.

Con nuestro trabajo aportamos un grano de arena a este ámbito con el fin de ampliar el conocimiento sobre factores modificables y no modificables implicados en el proceso de envejecimiento cognitivo. Mucho camino queda aún por recorrer para poder comprender profundamente el envejecimiento cognitivo y para ello es importante el estudio de grandes bases de datos en las que poder estudiar aspectos genéticos, epigenéticos, psicosociales y las complejas interacciones entre los anteriores.

CAPÍTULO 6:

CONCLUSIONES

6.1 CONCLUSIONS

Based on results obtained in the studies carried out, as well as the objectives this doctoral thesis, the conclusions that have been reached are the following:

- 1) Genetic variation in the *Apolipoprotein* ϵ gene is involved in cognition in our sample, specifically in Verbal Memory and Fluences domains.
- 2) At the baseline visit, the $\epsilon 2$ allele shows neuroprotective effects on these two domains in the sample of women, evidencing the relevance of sex in this process.
- 3) The lipid profile mediates the effect of the $\epsilon 2$ allele of the *APOE* gene on cognition in the group of women, which may be one of the explanatory biological mechanisms for the differences in the *APOE* genotype on cognition.
- 4) There are complex interactions between the *APOE* and *BDNF* genes that modulate the effect of the *APOE* genotype on cognition
- 5) The neuroprotective effect of the $\epsilon 2$ allele at the baseline visit was not maintained seven years later.
- 6) The $\epsilon 2$ allele shows detrimental effects on the longitudinal change in the Verbal Memory domain in the subsample of men.
- 7) Factors related to cholesterol metabolism and hormonal physiology may contribute to explain the findings, although we cannot rule out that our potential biases, such as sample losses or regression effects to the mean, are affecting our results.

6.2 CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en los estudios llevados a cabo, así como los objetivos que enmarcan la presente tesis doctoral, las conclusiones a las cuales se ha podido llegar son las siguientes:

- 1) La variación genética en el gen de la *Apolipoproteína E* está implicada en la cognición en nuestra muestra, concretamente en los dominios de la Memoria Verbal y las Fluencias.
- 2) En la visita basal, el alelo $\epsilon 2$ muestra efectos neuroprotectores sobre estos dos dominios en la muestra de mujeres, evidenciando la relevancia del sexo en este proceso.
- 3) El perfil lipídico media el efecto del alelo $\epsilon 2$ del gen *APOE* sobre la cognición en el grupo de mujeres pudiendo ser uno de los mecanismos biológicos explicativos de las diferencias del genotipo de *APOE* sobre la cognición.
- 4) Existen complejas interacciones entre los genes *APOE* y *BDNF* que modulan el efecto del genotipo de *APOE* sobre la cognición
- 5) El efecto neuroprotector del alelo $\epsilon 2$ en la visita basal no se mantiene al evaluar cognitivamente a la misma muestra siete años más tarde.
- 6) El alelo $\epsilon 2$ muestra efectos detrimentales sobre el cambio longitudinal en el dominio de Memoria Verbal en la submuestra de hombres.
- 7) Factores relacionados con el metabolismo del colesterol y con la fisiología hormonal pueden contribuir a explicar nuestros hallazgos, aunque no podemos descartar que potenciales sesgos, como pérdidas muestrales o efectos de regresión a la media, estén afectando a nuestros resultados.

CAPÍTULO 7:

REFERENCIAS

- Aartsen, M. J., Cheval, B., Sieber, S., Van der Linden, B. W., Gabriel, R., Courvoisier, D. S., Guessous, I., Burton-Jeangros, C., Blane, D., Ihle, A., Kliegel, M., & Cullati, S. (2019). Advantaged socioeconomic conditions in childhood are associated with higher cognitive functioning but stronger cognitive decline in older age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(12), 5478-5486. <https://doi.org/10.1073/pnas.1807679116>
- Aartsen, M. J., Smits, C. H., Van Tilburg, T., Knipscheer, K. C., & Deeg, D. J. (2002). Activity in older adults: cause or consequence of cognitive functioning? A longitudinal study on everyday activities and cognitive performance in older adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *57*(2), 153-162. <https://doi.org/10.1093/geronb/57.2.p153>
- Abellán García, A., Ayala García, A., & Pujol Rodríguez, R. (2017). Un perfil de las personas mayores en España, Indicadores estadísticos básicos. *Informes Envejecimiento en Red*, *15*, 1-48. Envejecimiento en red: <http://envejecimientoenred.es/un-perfil-de-las-personas-mayores-en-espana-2017-indicadores-estadisticos-basicos/>
- Adamczuk, K., De Weer, A. S., Nelissen, N., Chen, K., Slegers, K., Bettens, K., Van Broeckhoven, C., Vandenbulcke, M., Thiyyagura, P., Dupont, P., Van Laere, K., Reiman, E. M., & Vandenberghe, R. (2013). Polymorphism of brain derived neurotrophic factor influences β amyloid load in cognitively intact apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *NeuroImage: Clinical*, *2*, 512-520. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.04.001>

- Alvarado A.M., Salazar A.M. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M.C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert, M., Zhu, Y., Moghekar, A., Mori, S., Miller, M. I., Soldan, A., Pettigrew, C., Selnes, O., Li, S., & Wang, M. C. (2018). Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years. *Brain*, 141(3), 877-887. <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>
- Alexander, D.M., Williams, L.M., Gatt, J.M., Dobson-Stone, C., Kuan, S.A., Todd, E.G., Schofield, P.R., Cooper, N.J., Gordon, E., (2007). The contribution of apolipoprotein E alleles on cognitive performance and dynamic neural activity over six decades. *Biol. Psychol.* 75, 229–38.
- Alfred, T., Ben-Shlomo, Y., Cooper, R., Hardy, R., Cooper, C., Deary, I. J., Elliott, J., Gunnell, D., Harris, S. E., Kivimaki, M., Kumari, M., Martin, R. M., Power, C., Sayer, A. A., Starr, J. M., Kuh, D., Day, I. N., & HALCYon Study Team (2014). Associations between APOE and low-density lipoprotein cholesterol genotypes and cognitive and physical capability: the HALCYon programme. *Age Dordrecht, Netherlands*, 36(4), 9673. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9673-9>
- Al-khateeb, E., Al-Zayadneh, E., Al-dalahmah, O., Alawadi, Z., Naffa, R., & Shafagoj, Y. (2014). Relation between copper, lipid profile, and cognition in elderly

- Jordanians. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(1), 203-211.
<https://doi.org/10.3233/JAD-132180>
- Allegri, R. F., Taragano, F. E., Krupitzki, H., Serrano, C. M., Dillon, C., Sarasola, D., Feldman, M., Tufro, G., Martelli, M., & Sanchez, V. (2010). Role of cognitive reserve in progression from mild cognitive impairment to dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, 4(1), 28-34. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642010DN40100005>
- Altmann, A., Tian, L., Henderson, V. W., Greicius, M. D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. (2014). Sex modifies the *APOE*-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 75(4), 563-573.
<https://doi.org/10.1002/ana.24135>
- Alvim, R. O., Freitas, S. R., Ferreira, N. E., Santos, P. C., Cunha, R. S., Mill, J. G., Krieger, J. E., & Pereira, A. C. (2010). *APOE* polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. *Lipids in Health and Disease*, 9(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-128>
- Alzamora, M. T., Baena-Díez, J. M., Sorribes, M., Forés, R., Toran, P., Vicheto, M., Pera, G., Reina, M. D., Albaladejo, C., Llussà, J., Bundó, M., Sancho, A., Heras, A., Rubiés, J., Arenillas, J. F., & PERART study (2007). Peripheral Arterial Disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC public health*, 7, 348. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-348>
- Asociación Americana de Psicología (s.f.). Socioeconomic status. Recuperado de Asociación Americana de Psicología el 26 de febrero de 2021:
<https://www.apa.org/topics/socioeconomicstatus#:~:text=Socioeconomic%20status%20is%20the%20social,to%20privilege%2C%20power%20and%20control>

- Azeredo, L. A. D., De Nardi, T., Levandowski, M. L., Tractenberg, S. G., Kommers-Molina, J., Wieck, A., Irigaray, T. Q., Filho, I. G., & Grassi-Oliveira, R. (2017). The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism affects memory performance in older adults. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 39(2), 90-94. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1980>
- Barha, C. K., Liu-Ambrose, T., Best, J. R., Yaffe, K., Rosano, C., Health, A., & Study, B. C. (2019). Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: evidence from the health ABC study. *Neurobiology of Aging*, 74, 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.021>
- Barnes, L. L., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2003). Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 60(11), 1777-1781. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065892.67099.2a>
- Barnes, J. N. (2015). Exercise, cognitive function, and aging. *Advances in Physiology Education*, 39(2), 55-62. <https://doi.org/10.1152/advan.00101.2014>
- Barnett, A. G., van der Pols, J. C., & Dobson, A. J. (2005). Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *International journal of epidemiology*, 34(1), 215–220. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh299>
- Bath, K. G., & Lee, F. S. (2006). Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 6(1), 79-85. <https://doi.org/10.3758/cabn.6.1.79>
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, 11(6), 1164. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>

- Bender, A. R., & Raz, N. (2012). Age-related differences in memory and executive functions in healthy *APOE* $\epsilon 4$ carriers: The contribution of individual differences in prefrontal volumes and systolic blood pressure. *Neuropsychologia*, *50*(5), 704-714. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.025>
- Bennet, A. M., Di Angelantonio, E., Ye, Z., Wensley, F., Dahlin, A., Ahlbom, A., Keavney, B., Collins, R., Wiman, B., De Faire, U., & Danesh, J. (2007). Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*, *298*(11), 1300-1311. <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1300>
- Berggren, R., Nilsson, J., & Lövdén, M. (2018). Education does not affect cognitive decline in aging: A Bayesian assessment of the association between education and change in cognitive performance. *Frontiers in Psychology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01138>
- Bojar, I., Gujski, M., Pinkas, J., Raczkiwicz, D., Owoc, A., & Humeniuk, E. (2016). Interaction between C-reactive protein and cognitive functions according to APOE gene polymorphism in post-menopausal women. *Archives of medical science: AMS*, *12*(6), 1247–1255. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.62868>
- Boots, E. A., Schultz, S. A., Clark, L. R., Racine, A. M., Darst, B. F., Kosciak, R. L., Carlsson, C. M., Gallagher, C. L., Hogan, K. J., Bendlin, B. B., Asthana, S., Sager, M. A., Hermann, B. P., Christian, B. T., Dubal, D. B., Engelman, C. D., Johnson, S. C., & Okonkwo, O. C. (2017). BDNF Val66Met predicts cognitive decline in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Neurology*, *88*(22), 2098-2106. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003980>
- Breton, A., Casey, D., & Arnaoutoglou, N. A. (2019). Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis

- of diagnostic accuracy studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(2), 233-242. <https://doi.org/10.1002/gps.5016>
- Broer, L., & van Duijn, C. M. (2015). GWAS and Meta-Analysis in Aging/Longevity. *Advances in experimental medicine and biology*, 847, 107–125. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2404-2_5
- Brown, G. C. (2015). Living too long: the current focus of medical research on increasing the quantity, rather than the quality, of life is damaging our health and harming the economy. *EMBO Reports*, 16(2), 137-141. <https://doi.org/10.15252/embr.201439518>
- Brown, D. T., Vickers, J. C., Stuart, K. E., Cechova, K., & Ward, D. D. (2020). The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: a narrative review. *Brain Sciences*, 10(4), 195-211. <https://doi.org/10.3390/brainsci10040195>
- Buffington, A. L., Lipski, D. M., & Westfall, E. (2013). Dementia: an evidence-based review of common presentations and family-based interventions. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 113(10), 768-775. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2013.046>
- Bunce, D., Bielak, A. A., Anstey, K. J., Cherbuin, N., Batterham, P. J., & Easta, S. (2014). APOE genotype and cognitive change in young, middle-aged, and older adults living in the community. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(4), 379–386. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt103>
- Busse, A. L., Gil, G., Santarém, J. M., & Jacob Filho, W. (2009). Physical activity and cognition in the elderly: a review. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(3), 204-208. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30300005>

- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F., Duarte, A., Grady, C., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D., Reuter-Lorenz, P.A., Rugg, M.D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Cognitive neuroscience of healthy aging: Maintenance, reserve, and compensation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 19(11), 701-710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Carter, D. B. (2005). The interaction of amyloid- β with *ApoE*. *Alzheimer's Disease*, 255-272. https://doi.org/10.1007/0-387-23226-5_13
- Cattaneo G, Bartrés-Faz D, Morris TP, Solana Sánchez J, Macià D, Tormos JM, et al. (2020) The Barcelona Brain Health Initiative: Cohort description and first follow-up. *PLoS ONE* 15(2): e0228754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228754>
- Cesari, M., Onder, G., Zamboni, V., Capoluongo, E., Russo, A., Bernabei, R., Pahor, M., & Landi, F. (2009). C-reactive protein and lipid parameters in older persons aged 80 years and older. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(7), 587-594. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0168-9>
- Chan, A. S., Ho, Y. C., Cheung, M. C., Albert, M. S., Chiu, H. F., & Lam, L. C. (2005). Association between mind-body and cardiovascular exercises and memory in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(10), 1754-1760. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53513.x>
- Chang, C. C., Chow, C. C., Tellier, L. C., Vattikuti, S., Purcell, S. M., & Lee, J. J. (2015). Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*, 4, 7. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8>
- Chang, Y. L., Fennema-Notestine, C., Holland, D., McEvoy, L. K., Stricker, N. H., Salmon, D. P., Dale, A.M., & Bondi, M.W. (2014). *APOE* interacts with age to modify rate of decline in cognitive and brain changes in Alzheimer's disease.

- Alzheimer's & Dementia*, 10(3), 336-348.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1763>
- Chen, H. K., Ji, Z. S., Dodson, S. E., Miranda, R. D., Rosenblum, C. I., Reynolds, I. J., Freedman, S. B., Weisgraber, K. H., Huang, Y., & Mahley, R. W. (2011). Apolipoprotein E4 domain interaction mediates detrimental effects on mitochondria and is a potential therapeutic target for Alzheimer disease. *The Journal of biological chemistry*, 286(7), 5215–5221.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.151084>
- Chen, J., Shu, H., Wang, Z., Liu, D., Shi, Y., Xu, L., & Zhang, Z. (2016). Protective effect of APOE epsilon 2 on intrinsic functional connectivity of the entorhinal cortex is associated with better episodic memory in elderly individuals with risk factors for Alzheimer's disease. *Oncotarget*, 7(37), 58789–58801.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.11289>
- Chen, Y., Denny, K. G., Harvey, D., Farias, S. T., Mungas, D., DeCarli, C., & Beckett, L. (2017). Progression from normal cognition to mild cognitive impairment in a diverse clinic-based and community-based elderly cohort. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.151>
- Cheng, Y. W., Chiu, M. J., Chen, Y. F., Cheng, T. W., Lai, Y. M., & Chen, T. F. (2020). The contribution of vascular risk factors in neurodegenerative disorders: from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00658-7>
- Cheng, Y., Jin, Y., Unverzagt, F. W., Su, L., Yang, L., Ma, F., Hake, A. M., Kettler, C., Chen, C., Liu, J., Bian, J., Li, P., Murrell, J. R., Hendrie, H. C., & Gao, S. (2014). The relationship between cholesterol and cognitive function is homocysteine

- dependent. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 1823-1829.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S64766>
- Chiolero A., Paradis G., Rich B., & Hanley J. A. (2013). Assessing the relationship between the baseline value of a continuous variable and subsequent change over time. *Frontiers in Public Health*, 1(August),1–8.
- Chuu, J. Y., Taylor, J. L., Tinklenberg, J., Noda, A., Yesavage, J., & Murphy, G. M. (2006). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and rate of decline in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9(1), 43-49.
<https://doi.org/10.3233/jad-2006-9104>
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14(4), 385-401. <https://doi.org/10.1080/09602010443000074>
- Cole, J. H., Marioni, R. E., Harris, S. E., & Deary, I. J. (2019). Brain age and other bodily ‘ages’: implications for neuropsychiatry. *Molecular Psychiatry*, 24(2), 266-281. 1
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0098-1>
- Combarros, O., Infante, J., Llorca, J., & Berciano, J. (2004). Polymorphism at codon 66 of the brain-derived neurotrophic factor gene is not associated with sporadic Alzheimer’s disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(1), 55-58.
<https://doi.org/10.1159/000077736>
- Crespo-Cuevas, A. M., Canento, T., Hernández-Perez, M., Cáceres, C., González, A., Ispuerto, L., Mataró, M., Vilas, D., Planas-Ballvé, A., Martín, L., Muñoz-Ortiz, L., Arenillas, J. F., Via, M., Castañón, M., Millan, M., Dorado, L., & López-Cancio, E. (2020). The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility

- index as predictors of long-term incident cognitive impairment. *Atherosclerosis*, 312, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.025>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *Neuroimage*, 160, 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- Davies, G., Harris, S. E., Reynolds, C. A., Payton, A., Knight, H. M., Liewald, D. C., Lopez, L. M., Luciano, M., Gow, A. J., Corley, J., Henderson, R., Murray, C., Pattie, A., Fox, H. C., Redmond, P., Lutz, M. W., Chiba-Falek, O., Linnertz, C., Saith, S., Haggarty, P., ... Deary, I. J. (2014). A genome-wide association study implicates the APOE locus in nonpathological cognitive ageing. *Molecular psychiatry*, 19(1), 76–87. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.159>
- Dearborn-Tomazos, J. L., Wu, A., Steffen, L. M., Anderson, C. A., Hu, E. A., Knopman, D., Mosely, T.H., & Gottesman, R. F. (2019). Association of dietary patterns in midlife and cognitive function in later life in US adults without dementia. *JAMA Network Open*, 2(12), e1916641. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16641>
- Degen, C., Zschocke, J., Toro, P., Sattler, C., Wahl, H. W., Schönknecht, P., & Schröder, J. (2016). The COMTp. Val158Met polymorphism and cognitive performance in adult development, healthy aging and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 41(1-2), 27-34. <https://doi.org/10.1159/000439585>
- Desai, A. K., Grossberg, G. T., & Chibnall, J. T. (2010). Healthy Brain Aging: A Road Map. *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2009.12.002>
- Dias, J. G., Da Silva, P. R., & Alvez, T. C. (2015). Cognitive reserve in elderly: neuropsychological aspects and the education role in the latest findings. *Revista*

- de Medicina*, 94(3), 136-146. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v94i3p136-146>
- Ding, J., Davis-Plourde, K. L., Sedaghat, S., Tully, P. J., Wang, W., Phillips, C., Pase, M. P., Himali, J. J., Windam, B. G., Griswold, M., Gottersman, R., Mosley, T.H., White, L., Guðnason, V., Debette, S., Beiser, A., Seshadri, S., Ikram, M. A., Meirelles, O., ... Launer, L. J. (2020). Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*, 19(1), 61-70. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30393-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30393-X)
- Dooley, L. N., Ganz, P. A., Cole, S. W., Crespi, C. M., & Bower, J. E. (2016). Val66Met BDNF polymorphism as a vulnerability factor for inflammation-associated depressive symptoms in women with breast cancer. *Journal of Affective Disorders*, 197, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.059>
- Dowell, N. G., Evans, S. L., Tofts, P. S., King, S. L., Tabet, N., & Rusted, J. M. (2016). Structural and resting-state MRI detects regional brain differences in young and mid-age healthy APOE-e4 carriers compared with non-APOE-e4 carriers. *NMR in biomedicine*, 29(5), 614–624. <https://doi.org/10.1002/nbm.3502>
- Dumas, J. A. (2015). What is normal cognitive aging? Evidence from task-based functional neuroimaging. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 2(4), 256-261. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0058-x>
- Duron, E., & Hanon, O. (2008). Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vascular Health and Risk Management*, 4(2), 363-381. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s1839>
- Elias-Sonnenschein, L. S., Viechtbauer, W., Ramakers, I. H., Verhey, F. R., & Visser, P. J. (2011). Predictive value of APOE-ε4 allele for progression from MCI to AD-

- type dementia: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(10), 1149-1156. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.231555>
- Erickson, K. I., Kim, J. S., Suever, B. L., Voss, M. W., Francis, B. M., & Kramer, A. F. (2008). Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2, 11. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.011.2008>
- Fan, J., Tao, W., Li, X., Li, H., Zhang, J., Wei, D., Chen, Y., & Zhang, Z. (2019). The contribution of genetic factors to cognitive impairment and dementia: apolipoprotein E gene, gene interactions, and polygenic risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1177. <https://doi.org/10.3390/ijms20051177>
- Farokhian, F., Yang, C., Beheshti, I., Matsuda, H., & Wu, S. (2017). Age-related gray and white matter changes in normal adult brains. *Aging and Disease*, 8(6), 899-909.
- Féart, C., Samieri, C., & Barberger-Gateau, P. (2010). Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(1), 14-18. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283331fe4>
- Fehér, Á., Juhász, A., Rimanóczy, Á., Kálmán, J., & Janka, Z. (2009). Association between BDNF Val66Met polymorphism and Alzheimer disease, dementia with Lewy bodies, and Pick disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(3), 224-228. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318199dd7d>
- Fernández-Blázquez, M. A., Noriega-Ruiz, B., Ávila-Villanueva, M., Valentí-Soler, M., Frades-Payo, B., Del Ser, T., & Gómez-Ramírez, J. (2020). Impact of individual and neighborhood dimensions of socioeconomic status on the prevalence of mild

- cognitive impairment over seven-year follow-up. *Aging & Mental Health*, 1-10.
<https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1725803>
- Ferreira, D., Perestelo-Pérez, L., Westman, E., Wahlund, L. O., Sarría, A., & Serrano-Aguilar, P. (2014). Meta-review of CSF core biomarkers in Alzheimer's disease: the state-of-the-art after the new revised diagnostic criteria. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00047>
- Fiocco, A. J., Lindquist, K., Ferrell, R., Li, R., Simonsick, E. M., Nalls, M., Harris, T. B., & Yaffe, K. (2010). COMT genotype and cognitive function: an 8-year longitudinal study in white and black elders. *Neurology*, 74(16), 1296-1302.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d9edba>
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 21(3), 187-221.
<https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.3.187>
- Foverskov, E., Glymour, M. M., Mortensen, E. L., Holm, A., Lange, T., & Lund, R. (2018). Education and cognitive aging: accounting for selection and confounding in linkage of data from the Danish registry and survey of health, ageing and retirement in Europe. *American Journal of Epidemiology*, 187(11), 2423-2430.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwy162>
- Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., Lerner, A. J., Friedland, R. P., & Larsen, J. D. (2007). Cognitive functioning in healthy aging: the role of reserve and lifestyle factors early in life. *The Gerontologist*, 47(3), 307-322.
<https://doi.org/10.1093/geront/47.3.307>
- Gajewski, P. D., Hengstler, J. G., Golka, K., Falkenstein, M., & Beste, C. (2011). The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in

- elderly. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2327-e7.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.010>
- Ganguli, M., Fu, B., Snitz, B. E., Unverzagt, F. W., Loewenstein, D. A., Hughes, T. F., & Chang, C. C. H. (2014). Vascular risk factors and cognitive decline in a population sample. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(1), 9-15.
<https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000004>
- Garcia, A., & Zanibbi, K. (2004). Homocysteine and cognitive function in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*, 171(8), 897-904. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031586>
- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2015). A brain-wide study of age-related changes in functional connectivity. *Cerebral Cortex*, 25(7), 1987-1999. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Gesierich, B., Opherk, C., Rosand, J., Gonik, M., Malik, R., Jouvent, E., Hervé, D., Adib-Samii, P., Bevan, S., Pianese, L., Silvestri, S., Dotti, M. T., De Stefano, N., van der Grond, J., Boon, E. M., Pescini, F., Rost, N., Pantoni, L., Oberstein, S. A., Federico, A., ... Ewers, M. (2016). APOE ϵ 2 is associated with white matter hyperintensity volume in CADASIL. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(1), 199–203. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.85>
- Goldberg, T. E., Huey, E. D., & Devanand, D. P. (2020). Association of APOE ϵ 2 genotype with Alzheimer’s and non-Alzheimer’s neurodegenerative pathologies. *Nature Communications*, 11(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18198-x>
- Gomez-Pinilla, F., & Hillman, C. (2013). The influence of exercise on cognitive abilities. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 403-428. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110063>

- Gong, L., Xu, R., Liu, D., Lan, L., Zhang, B., & Zhang, C. (2020). The specific impact of apolipoprotein E epsilon 2 on cognition and brain function in cognitively normal elders and mild cognitive impairment patients. *Frontiers in Aging Neuroscience, 11*, 374. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00374>
- Greenfield, E. A., & Moorman, S. M. (2019). Childhood socioeconomic status and later life cognition: Evidence from the Wisconsin Longitudinal Study. *Journal of Aging and Health, 31*(9), 1589-1615. <https://doi.org/10.1177/0898264318783489>
- Guure, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B., & Said, S. M. (2017). Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *BioMed Research International, 1*-13. <https://doi.org/10.1155/2017/9016924>
- Gupta, A., Perdomo, S., Billinger, S., Beddhu, S., Burns, J., & Gronseth, G. (2020). Treatment of hypertension reduces cognitive decline in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open, 10*(11), e038971. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038971>
- Han, Z., Qi, L., Xu, Q., Xu, M., Cai, L., Wong, J., Hu, X., Luo, X., Wang, J., Zhang, Y., Li, Y., & Wang, Q. M. (2020). BDNF Met allele is associated with lower cognitive function in poststroke rehabilitation. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 34*(3), 247–259. <https://doi.org/10.1177/1545968320902127>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine, 29*(4), 737-752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Harman, S. M., Metter, E. J., Tobin, J. D., Pearson, J., & Blackman, M. R. (2001). Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy

- men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(2), 724-731.
<https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>
- Hays, C. C., Zlatar, Z. Z., Meloy, M. J., Bondi, M. W., Gilbert, P. E., Liu, T., Helm, J. L., & Wierenga, C. E. (2020). Interaction of APOE, cerebral blood flow, and cortical thickness in the entorhinal cortex predicts memory decline. *Brain imaging and behavior*, 14(2), 369–382. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00245-x>
- Heinzel, S., Riemer, T. G., Schulte, S., Onken, J., Heinz, A., & Rapp, M. A. (2014). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype affects age-related changes in plasticity in working memory: a pilot study. *BioMed Research International*, 414351. <https://doi.org/10.1155/2014/414351>
- Hobel, Z., Isenberg, A. L., Raghupathy, D., Mack, W., Pa, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle flagship study of ageing (2019). APOE ϵ 4 Gene Dose and Sex Effects on Alzheimer's Disease MRI Biomarkers in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 71(2), 647–658. <https://doi.org/10.3233/JAD-180859>
- Hohman, T. J., Dumitrescu, L., Barnes, L. L., Thambisetty, M., Beecham, G., Kunkle, B., Gifford, K. A., Bush, W. S., Chibnik, L. B., Mukherjee, S., De Jager, P. L., Kukull, W., Crane, P. K., Resnick, S. M., Keene, C. D., Montine, T. J., Schellenberg, G. D., Haines, J. L., Zetterberg, H., Blennow, K., ... Alzheimer's Disease Genetics Consortium and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018). Sex-Specific Association of Apolipoprotein E With Cerebrospinal Fluid Levels of Tau. *JAMA Neurology*, 75(8), 989–998. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0821>

- Hottman, D. A., Chernick, D., Cheng, S., Wang, Z., & Li, L. (2014). HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiology of disease*, 72 Pt A, 22–36. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.07.015>
- Howett, D., Castegnaro, A., Krzywicka, K., Hagman, J., Marchment, D., Henson, R., Rio, M., King, J. A., Burgess, N., & Chan, D. (2019). Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation. *Brain*, 142(6), 1751-1766. <https://doi.org/10.1093/brain/awz116>
- Hu, C., Yu, D., Sun, X., Zhang, M., Wang, L., & Qin, H. (2017). The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, 29(10), 1595-1608. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000473>
- Hubacek, J. A., Peasey, A., Pikhart, H., Stavek, P., Kubinova, R., Marmot, M., & Bobak, M. (2010). *APOE* polymorphism and its effect on plasma C-reactive protein levels in a large general population sample. *Human Immunology*, 71(3), 304-308. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.01.008>
- Hughes, M. L., & Lachman, M. E. (2018). Social comparisons of health and cognitive functioning contribute to changes in subjective age. *The Journals of Gerontology: Series B*, 73(5), 816-824. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw044>
- Hyman, B. T., Gomez-Isla, T., Briggs, M., Chung, H., Nichols, S., Kohout, F., & Wallace, R. (1996). Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Annals of neurology*, 40(1), 55–66. <https://doi.org/10.1002/ana.410400111>

- Iacono, D., & Feltis, G. C. (2019). Impact of Apolipoprotein E gene polymorphism during normal and pathological conditions of the brain across the lifespan. *Aging*, 11(2), 787–816. <https://doi.org/10.18632/aging.101757>
- Ingold, M., Tulliani, N., Chan, C. C., & Liu, K. P. (2020). Cognitive function of older adults engaging in physical activity. *BMC Geriatrics*, 20(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01620-w>
- Institute of Medicine (IOM). (2015). *Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action*. National Academies Press.
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Mielke, M. M., Lowe, V., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Machulda, M. M., Gregg, B. E., Pankratz, V. S., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2015). Age, Sex, and APOE ϵ 4 Effects on Memory, Brain Structure, and β -Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA neurology*, 72(5), 511–519. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4821>
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., & Visser, P.J. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924-1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
- Jiang, Y., He, T., Deng, W., & Sun, P. (2017). Association between apolipoprotein E gene polymorphism and mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 1941-1949. <https://doi.org/10.2147/CIA.S143632>
- Jenkins, K. R., & Ofstedal, M. B. (2014). The association between socioeconomic status and cardiovascular risk factors among middle-aged and older men and women. *Women & Health*, 54(1), 15-34. <https://doi.org/10.1080/03630242.2013.858098>

- Jochemsen, H. M., Muller, M., van der Graaf, Y., & Geerlings, M. I. (2012). APOE ϵ 4 differentially influences change in memory performance depending on age. The SMART-MR study. *Neurobiology of aging*, 33(4), 832.e15–832.e8.32E22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.016>
- Juan, S.M., & Adlard, P.A., 2019. Ageing and Cognition. En J. R. Harris & V. I. Korolchuk (Eds.), *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science, Subcellular Biochemistry* (pp.107-122). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_5
- Juva, K., Verkkoniemi, A., Viramo, P., Polvikoski, T., Kainulainen, K., Kontula, K., & Sulkava, R. (2000). APOE epsilon4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology*, 54(2), 412–415. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.2.412>
- Keenan, T. D., Agrón, E., Mares, J. A., Clemons, T. E., van Asten, F., Swaroop, A., & Chew, E.Y. (2020). Adherence to a Mediterranean diet and cognitive function in the Age-Related Eye Disease Studies 1 & 2. *Alzheimer's & Dementia*, 16(6), 831-842. <https://doi.org/10.1002/alz.12077>
- Kennedy, K. M., Reese, E. D., Horn, M. M., Sizemore, A. N., Unni, A. K., Meerbrey, M. E., Kalich, A. G., & Rodrigue, K. M. (2015). BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain Research*, 1612, 104-117. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.044>
- Kim, R., Park, S., Yoo, D., Jun, J. S., & Jeon, B. (2021). Association of Physical Activity and APOE Genotype with Longitudinal Cognitive Change in Early Parkinson Disease. *Neurology*, 96(19), e2429–e2437. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011852>

- Kim, Y. J., Seo, S. W., Park, S. B., Yang, J. J., Lee, J. S., Lee, J., Jang, Y. K., Kim, S. T., Lee, K. H., Lee, J. M., Lee, J. H., Kim, J. S., Na, D. L., & Kim, H. J. (2017). Protective effects of APOE ϵ 2 against disease progression in subcortical vascular mild cognitive impairment patients: A three-year longitudinal study. *Scientific reports*, 7(1), 1910. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02046-y>
- Klimova, B., & Dostalova, R. (2020). The Impact of Physical Activities on Cognitive Performance among Healthy Older Individuals. *Brain Sciences*, 10(6), 377-391. <https://doi.org/10.3390/brainsci10060377>
- Koepsell, T. D., & Monsell, S. E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, 79(15), 1591-1598. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e26b7>
- Kolovou, G., Damaskos, D., Anagnostopoulou, K., & Cokkinos, D. V. (2009). Apolipoprotein E gene polymorphism and gender. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 39(2), 120-133.
- Koster, A., Penninx, B. W., Bosma, H., Kempen, G. I., Newman, A. B., Rubin, S. M., Satterfield, S., Atkinson, H. H., Ayonayon, H. N., Rosano, C., Yaffe, K., Harris, T. B., Rooks, R. N., Van Eijk, J. T., & Kritchevsky, S. B. (2005). Socioeconomic differences in cognitive decline and the role of biomedical factors. *Annals of Epidemiology*, 15(8), 564-571. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.02.008>
- Lamonja-Vicente, N., Dacosta-Aguayo, R., López-Olóriz, J., Prades-Senovilla, L., Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Soriano-Raya, J. J., Clemente, I., Miralbell, J., Barrios, M., López-Cancio, E., Cáceres, C., Arenillas, J. F., Millán, M., Torán, P., Pera, G., Fores, R., Alzamora, M. T., Mataró, M., & Via, M. (2021). Sex-Specific Protective Effects of APOE ϵ 2 on Cognitive Performance. *The journals of*

- gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 76(1), 41–49.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glaa247>
- Lancaster, C., Tabet, N., & Rusted, J. (2017). The Elusive Nature of APOE ε4 in Mid-adulthood: Understanding the Cognitive Profile. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(3), 239–253.
<https://doi.org/10.1017/S1355617716000990>
- Lancaster, C., Tabet, N., & Rusted, J. (2016). The APOE paradox: do attentional control differences in mid-adulthood reflect risk of late-life cognitive decline. *Neurobiology of Aging*, 48, 114-121.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.015>
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Journal of the American Medical Association*, 312(23), 2551-2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- Lara, E., Koyanagi, A., Olaya, B., Lobo, A., Miret, M., Tyrovolas, S., Ayuso-Mateos, J. L., & Haro, J. M. (2016). Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(8), 858-867. <https://doi.org/10.1002/gps.4398>
- Lautenschlager, N. T., & Almeida, O. P. (2006). Physical activity and cognition in old age. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(2), 190-193.
<https://doi.org/10.1097/01.yco.0000214347.38787.37>
- Lavrencic, L. M., Richardson, C., Harrison, S. L., Muniz-Terrera, G., Keage, H. A., Brittain, K., Kirkwood, T. B. L., Jagger, C., Robinson, L., & Stephan, B. C. (2018). Is there a link between cognitive reserve and cognitive function in the

- oldest-old? *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(4), 499-505.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glx140>
- Lee, A. Y. (2011). Vascular dementia. *Chonnam Medical Journal*, 47(2), 66-71.
<https://doi.org/10.4068/cmj.2011.47.2.66>
- Lee, J. S., Park, Y. H., Park, S., Yoon, U., Choe, Y., Cheon, B. K., Hahn, A., Cho, H. S., Kim, S. J., Kim, J. P., Jung, Y. H., Park, K. C., Kim, H. J., Jang, H., Na, D. L., & Seo, S. W. (2019). Distinct brain regions in physiological and pathological brain aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 147.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00147>
- Legault, C., Jennings, J. M., Katula, J. A., Dagenbach, D., Gaussoin, S. A., Sink, K. M., Rapp, S. R., Rejerski, W. J., Shumaker, A. A., & Espeland, M. A. (2011). Designing clinical trials for assessing the effects of cognitive training and physical activity interventions on cognitive outcomes: the Seniors Health and Activity Research Program Pilot (SHARP-P) study, a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 11(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-27>
- Legdeur, N., Heymans, M. W., Comijs, H. C., Huisman, M., Maier, A. B., & Visser, P. J. (2018). Age dependency of risk factors for cognitive decline. *BMC Geriatrics*, 18(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0876-2>
- Leifer, B. P. (2009). Alzheimer's disease: Seeing the signs early. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 21(11), 588-595. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2009.00436.x>
- Lenahan, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., Summers, J. J., & Vickers, J. C. (2015). Relationship between education and age-related cognitive decline: A review of recent research. *Psychogeriatrics*, 15(2), 154-162.
<https://doi.org/10.1111/psyg.12083>

- Li, R., & Singh, M. (2014). Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 385-403. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.01.002>
- Li, W., Li, Y., Qiu, Q., Sun, L., Yue, L., Li, X., & Xiao, S. (2019). Associations Between the Apolipoprotein E ϵ 4 Allele and Reduced Serum Levels of High-Density Lipoprotein a Cognitively Normal Aging Han Chinese Population. *Frontiers in endocrinology*, 10, 827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00827>
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Harrington, K. D., Bourgeat, P., Salvado, O., Darby, D., Snyder, P.J., Bush, A. I., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C. C., Nathan, P. J., & Maruff, P. (2013). BDNF Val66Met, A β amyloid, and cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(11), 2457-2464. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.006>
- Lima, T. A., Adler, A. L., Minett, T., Matthews, F. E., Brayne, C., Marioni, R. E., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2014). C-reactive protein, *APOE* genotype and longitudinal cognitive change in an older population. *Age and Ageing*, 43(2), 289-292. <https://doi.org/10.1093/ageing/aft193>
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Rembach, A., Martins, R. N., Rowe, C. C., Masters, C. L., & Maruff, P. (2015). APOE and BDNF polymorphisms moderate amyloid β -related cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1322–1328. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.123>

- Lin, K. A., Choudhury, K. R., Rathakrishnan, B. G., Marks, D. M., Petrella, J. R., & Doraiswamy, P. M., (2015). Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(2), 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.07.001>
- Lipnicki, D. M., Sachdev, P. S., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N., Draper, B., Slavin, M. J., Kang, K., Lux, O., Mather, K. A., & Brodaty, H. (2013). Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PloS One*, 8(6), e65841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065841>
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9(2), 106-118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Liu, M., Paranjpe, M. D., Zhou, X., Duy, P. Q., Goyal, M. S., Benzinger, T., Lu, J., Wang, R., & Zhou, Y. (2019). Sex modulates the ApoE ϵ 4 effect on brain tau deposition measured by 18F-AV-1451 PET in individuals with mild cognitive impairment. *Theranostics*, 9(17), 4959–4970. <https://doi.org/10.7150/thno.35366>
- López-Cancio E, Dorado L, Millán M, et al. (2011). The population-based Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study (ASIA): Rationale and design. *BMC Neurol.*;11(1):22. doi:10.1186/1471-2377-11-22
- López-Olóriz, J., López-Cancio, E., Arenillas, J. F., Hernández, M., Jiménez, M., Dorado, L., Barrios, M., Soriano-Raya, J. J., Miralbell, J., Cáceres, C., Forés, R., Pera, G., Dávalos, A., & Mataró, M. (2013). Asymptomatic cervicocerebral atherosclerosis, intracranial vascular resistance and cognition: the AsIA-neuropsychology study.

- Atherosclerosis*, 230(2), 330–335.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.011>
- Lövdén, M., Fratiglioni, L., Glymour, M. M., Lindenberg, U., & Tucker-Drob, E. M. (2020). Education and cognitive functioning across the life span. *Psychological Science in the Public Interest*, 21(1), 6-41.
<https://doi.org/10.1177/1529100620920576>
- Lunenfeld, B., & Stratton, P. (2013). The clinical consequences of an ageing world and preventive strategies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 27(5), 643-659. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.02.005>
- Lü, J., Fu, W., & Liu, Y. (2016). Physical activity and cognitive function among older adults in China: a systematic review. *Journal of Sport and Health Science*, 5(3), 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.07.003>
- Lv, Y. B., Yin, Z. X., Chei, C. L., Brasher, M. S., Zhang, J., Kraus, V. B., Qian, F., Shi, X., Matchar, D.V., & Zeng, Y. (2016). Serum cholesterol levels within the high normal range are associated with better cognitive performance among Chinese elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 20(3), 280-287.
<https://doi.org/10.1007/s12603-016-0701-6>
- Ma, C., Yin, Z., Zhu, P., Luo, J., Shi, X., & Gao, X. (2017). Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly. *Molecular Neurodegeneration*, 12(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0167-y>
- Ma, Y., Zhang, S., Li, J., Zheng, D. M., Guo, Y., Feng, J., & Ren, W. D. (2014). Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. *Medicine*, 93(27). <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000150>

- MacAulay, R. K., Halpin, A., Cohen, A. S., Calamia, M., Boeve, A., Zhang, L., Brouillette, R. M., Foil, H. C., Bruce-Keller, A., & Keller, J. N. (2020). Predictors of Heterogeneity in Cognitive Function: *APOE-e4*, Sex, Education, Depression, and Vascular Risk. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(6), 660-670. <https://doi.org/10.1093/arclin/aciaa014>
- Marioni, R. E., Campbell, A., Scotland, G., Hayward, C., Porteous, D. J., & Deary, I. J. (2016). Differential effects of the APOE e4 allele on different domains of cognitive ability across the life-course. *European journal of human genetics: EJHG*, 24(6), 919–923. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.210>
- Martiskainen, H., Takalo, M., Solomon, A., Stančáková, A., Marttinen, M., Natunen, T., Haapasalo, A., Herukka, S.K., Kuusisto, J., Soininen, H., Kivipelto, M., Laakso, M., & Hiltunen, M. (2018). Decreased plasma C-reactive protein levels in *APOE* ε4 allele carriers. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(10), 1229-1240. <https://doi.org/10.1002/acn3.639>
- Marrugat, J., Subirana, I., Comín, E., Cabezas, C., Vila, J., Elosua, R., Nam, B. H., Ramos, R., Sala, J., Solanas, P., Cordón, F., Gené-Badia, J., D'Agostino, R. B., & VERIFICA Investigators (2007). Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *Journal of epidemiology and community health*, 61(1), 40–47. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.038505>
- Matyas, N., Aschenberger, F. K., Wagner, G., Teufer, B., Auer, S., Gisinger, C., Kil, M., Klerings, I., & Gartlehner, G. (2019). Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia: a systematic review and overview of systematic reviews. *BMJ Open*, 9(7), e027719. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027719>

- Mavroudis, I. A., Petridis, F., Chatzikonstantinou, S., & Kazis, D. (2019). A meta-analysis on CSF neurogranin levels for the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01326-z>
- Maylor, E. A., Reimers, S., Choi, J., Collaer, M. L., Peters, M., & Silverman, I. (2007). Gender and sexual orientation differences in cognition across adulthood: Age is kinder to women than to men regardless of sexual orientation. *Archives of Sexual Behavior*, 36(2), 235-249. <https://doi.org/10.1007/s10508-006-9155-y>
- McCarrey, A. C., An, Y., Kitner-Triolo, M. H., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2016). Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychology and Aging*, 31(2), 166-175. <https://doi.org/10.1037/pag0000070>
- McFarlane, O., Kozakiewicz, M., Kędziora-Kornatowska, K., Gębka, D., Szybalska, A., Szwed, M., & Klich-Rączka, A. (2020). Blood Lipids and Cognitive Performance of Aging Polish Adults: A Case-Control Study Based on the PolSenior Project. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.590546>
- McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and inflammation in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Current Nutrition Reports*, 8(2), 53-65. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>
- Mevel, K., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *International journal of Alzheimer's disease*, 535816. <https://doi.org/10.4061/2011/535816>
- Meyer, M. R., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Steffens, D. C., Wyse, B. W., & Breitner, J. C. (1998). APOE genotype predicts when--not whether--one

- is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nature genetics*, 19(4), 321–322.
<https://doi.org/10.1038/1206>
- Mevel, K., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 535816 <https://doi.org/10.4061/2011/535816>
- McHugh, D., & Gil, J. (2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *Journal of Cell Biology*, 217(1), 65-77.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201708092>
- McFall, G. P., Wiebe, S. A., Vergote, D., Westaway, D., Jhamandas, J., Bäckman, L., & Dixon, R. A. (2015). ApoE and pulse pressure interactively influence level and change in the aging of episodic memory: Protective effects among $\epsilon 2$ carriers. *Neuropsychology*, 29(3), 388–401. <https://doi.org/10.1037/neu0000150>
- Miller, D. I., Taler, V., Davidson, P. S., & Messier, C. (2012). Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of aging*, 33(3), 622-637. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.020>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019). *Plan integral de Alzheimer y otras demencias (2019-2023)*. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social:https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- Mitchell, A. J. (2009). CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(9), 966-975.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.167791>
- Miralbell J, López-Cancio E, López-Oloriz J, Arenillas JF, Barrios M, Soriano-Raya JJ, Galán A, Cáceres C, Alzamora M, Pera G, Toran P, Dávalos A, Mataró M. (2013).

- Cognitive patterns in relation to biomarkers of cerebrovascular disease and vascular risk factors. *Cerebrovasc Dis.*;36(2):98-105. doi: 10.1159/000352059. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24029412.
- Miu, D., Szeto, S. L., & Mak, Y. F. (2008). A randomised controlled trial on the effect of exercise on physical, cognitive and affective function in dementia subjects. *Asian Journal of Gerontology Geriatrics*,3(1), 8-16.
- Miyawaki, C. E., & Liu, M. (2019). Gender differences in cognitive impairment among the old and the oldest-old in China. *Geriatrics & Gerontology International*, 19(7), 586-592. <https://doi.org/10.1111/ggi.13666>
- Monte Argilés, J. A., Sánchez Paya, J., Muñoz Ruiz, C., Pampliega Pérez, A., Montoya Gutiérrez, J., & Leiva Santana, C. (2010). Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 50(4),193-200. <https://doi.org/10.33588/rn.5004.2009163>
- Mortensen, E. L., & Høgh, P. (2001). A gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline. *Neurology*, 57(1), 89–95. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.1.89>
- Mortimer, J. A., Ding, D., Borenstein, A. R., DeCarli, C., Guo, Q., Wu, Y., Zhao, Q., & Chu, S. (2012). Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented Chinese elders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(4), 757-766. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120079>
- Mueller, K. D., Kosciak, R. L., LaRue, A., Clark, L. R., Hermann, B., Johnson, S. C., & Sager, M. A. (2015). Verbal Fluency and Early Memory Decline: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Archives of clinical*

- neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 30(5), 448–457. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv030>
- Murman, D. L. (2015). The impact of age on cognition. *Seminars in Hearing*, 36(3), 111-121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
- Muros, M., Rodríguez-Ferrer, C (1996). Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp (a) in a Spanish population under expressing apo E4. *Atherosclerosis*, 121(1), 13-21
- National Institute of Aging (NIA). (2019). *Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet*. Recuperado el 3 de marzo de 2021 de National Institute of Aging: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet>
- Navarro-Pardo, E., Holland, C. A., & Cano, A. (2018). Sex hormones and healthy psychological aging in women. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 439, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00439>
- Nehring S. M., Goyal A., Bansal P., & Patel B. C. (2020). *C Reactive Protein*. StatPearls Publishing. Página web de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., Wang, L., Romero, K., Arneric, S. P., Redolfi, A., Orlandi, D., Frisoni, G. B., Au, R., Devine, S., Auerbach, M. D., Espinosa, A., Boada, M., Ruiz, A., Johnson, S. C., ... Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA Neurology*, 74(10), 1178-1189. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>
- Nicholas, L. H., Langa, K. M., Bynum, J. P., & Hsu, J. W. (2021). Financial presentation of Alzheimer disease and related dementias. *JAMA Internal Medicine*, 181(2), 220-227. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6432>

- Nichols, E. S., Wild, C. J., Owen, A. M., & Soddu, A. (2019). Cognition across the lifespan: Aging and gender differences. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/804765>
- Noble, J. M., Manly, J. J., Schupf, N., Tang, M. X., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2010). Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *67*(1), 87-92. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.308>
- Noble, C., Medin, D., Quail, Z., Young, C., & Carter, M. (2021). How Does Participation in Formal Education or Learning for Older People Affect Wellbeing and Cognition? A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Gerontology and Geriatric Medicine*, *7*, 1-15. <https://doi.org/10.1177/2333721420986027>
- O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., Rangarajan, S., Islam, S., Pais, P., McQueen, M. J., Mondo, C., Damasceno, A., Lopez-Jaramillo, P., Hankey, G. J., Dans, A. L., Yusuf, K., Truelsen, T., Diener, H., Sacco, R. L., ... Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*, *376*(9735), 112-123. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
- Outeiro, T. F., Koss, D. J., Erskine, D., Walker, L., Kurzawa-Akanbi, M., Burn, D., Donaghy, P., Morris, C., Taylor, J., Thomas, A., Attems, J., & McKeith, I. (2019). Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Molecular Neurodegeneration*, *14*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0306-8>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2018). *Envejecimiento y salud*. Recuperado el 18 de febrero de 2021 de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
- Pandya, S. Y., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., Deschner, M., & Woon, F. L. (2017). Predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition.

- Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3-4), 204-214.
<https://doi.org/10.1159/000456070>
- Papenberg, G., Salami, A., Persson, J., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2015). Genetics and functional imaging: effects of *APOE*, *BDNF*, *COMT*, and *KIBRA* in aging. *Neuropsychology Review*, 25(1), 47-62. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9279-8>
- Park, J. K., Kim, C. B., Kim, K. S., Kang, M. G., & Jee, S. H. (2001). Meta-analysis of hypertension as a risk factor of cerebrovascular disorders in Koreans. *Journal of Korean medical science*, 16(1), 2-8. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.1.2>
- Park, J. M., Kim, M. W., & Shim, H. Y. (2019). Effects of a Multicomponent Cognitive Stimulation Program on Cognitive Function Improvement Among Elderly Women. *Asian Nursing Research*, 13(5), 306-312. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2019.11.001>
- Parsons, T. D., Rizzo, A. R., Zaag, C. V. D., McGee, J. S., & Buckwalter, J. G. (2005). Gender differences and cognition among older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12(1), 78-88. <https://doi.org/10.1080/13825580590925125>
- Peng, G. P., Feng, Z., He, F. P., Chen, Z. Q., Liu, X. Y., Liu, P., & Luo, B. Y. (2015). Correlation of hippocampal volume and cognitive performances in patients with either mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21(1), 15-22. <https://doi.org/10.1111/cns.12317>
- Peng, J. H., Liu, C. W., Pan, S. L., Wu, H. Y., Liang, Q. H., Gan, R. J., Huang, L., Ding, Y., Bian, Z., Huang, H., Lv, Z., Zhoy, X., & Yin, R. X. (2017). Potential unfavorable impacts of *BDNF* Val66Met polymorphisms on metabolic risks in average population in a longevous area. *BMC Geriatrics*, 17(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0393-0>

- Pérez, J., Abellán, A., Aceituno, P., & Ramiro, D. (2020). Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos. *Informes Envejecimiento en red*, 25, 1-39. Envejecimiento en red: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enredindicadoresbasicos2020.pdf>
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*, 82(964), 84-88. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivanik RJ, Tangelos E, Kokmen E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-8.
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2), 404-418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Pietzuch, M., King, A. E., Ward, D. D., & Vickers, J. C. (2019). The influence of genetic factors and cognitive reserve on structural and functional resting-state brain networks in aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 30. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00030>
- Piras, F., Carbone, E., Faggian, S., Salvalaio, E., Gardini, S., & Borella, E. (2017). Efficacy of cognitive stimulation therapy for older adults with vascular dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, 11(4), 434-441. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040014>
- Porter, T., Burnham, S. C., Milicic, L., Savage, G., Maruff, P., Sohrabi, H. R., Peretti, M., Lim, Y. Y., Weinborn, M., Ames, D., Masters, C. L., Martins, R. N., Rayney-Smith, S., Rowe, C. C., Salvado, O., Groth, D., Verdile, G., Villemagne, V. L., & Laws, S. M. (2019). COMT val158met is not associated with A β -amyloid and

- APOE ε4* related cognitive decline in cognitively normal older adults. *IBRO Reports*, 6, 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2019.05.001>
- Power, R., Prado-Cabrero, A., Mulcahy, R., Howard, A., & Nolan, J. M. (2019). The role of nutrition for the aging population: implications for cognition and Alzheimer's disease. *Annual Review of Food Science and Technology*, 10, 619-639. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-030125>
- Psaltopoulou, T., Hatzis, G., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Briasoulis, A., & Tousoulis, D. (2017). Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: impact of dietary mediators. *Hellenic Journal of Cardiology*, 58(1), 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.01.022>
- Rallabandi, V. S., Tulpule, K., & Gattu, M. (2020). Automatic classification of cognitively normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI analysis. *Informatics in Medicine Unlocked*, 18, 100305. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100305>
- Rawle, M. J., Davis, D., Bendayan, R., Wong, A., Kuh, D., & Richards, M. (2018). Apolipoprotein-E (*ApoE*) $\epsilon 4$ and cognitive decline over the adult life course. *Translational Psychiatry*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0064-8>
- Reas, E. T., Laughlin, G. A., Bergstrom, J., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., & McEvoy, L. K. (2019). Effects of APOE on cognitive aging in community-dwelling older adults. *Neuropsychology*, 33(3), 406-416. <https://doi.org/10.1037/neu0000501>
- Reed, B., Villeneuve, S., Mack, W., DeCarli, C., Chui, H. C., & Jagust, W. (2014). Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurology*, 71(2), 195-200. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5390>

- Reiman, E. M., Arboleda-Velasquez, J. F., Quiroz, Y. T., Huentelman, M. J., Beach, T. G., Caselli, R. J., Chen, Y., Su, Y., Myers, A. J., Hardy, J., Paul Vonsattel, J., Younkin, S. G., Bennett, D. A., De Jager, P. L., Larson, E. B., Crane, P. K., Keene, C. D., Kamboh, M. I., Kofler, J. K., Duque, L., ... Alzheimer's Disease Genetics Consortium (2020). Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nature communications*, 11(1), 667. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1988). Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 661–663.
- Riedel, B. C., Thompson, P. M., & Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 160, 134–147. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.012>
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E.G., Ivnik, R.J., Rocca, W.A., & Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 78(5), 342-351. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182452862>
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 753-772. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
- Robison, L. S., Gannon, O. J., Salinero, A. E., & Zuloaga, K. L. (2019). Contributions of sex to cerebrovascular function and pathology. *Brain research*, 1710, 43–60. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.030>
- Rouch, L., Cestac, P., Hanon, O., Cool, C., Helmer, C., Bouhanick, B., Chamontin, B., Dartiguez, J., Vellas, B., & Andrieu, S. (2015). Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with

- discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*, 29(2), 113-130.
<https://doi.org/10.1007/s40263-015-0230-6>
- Russell, J. K., Jones, C. K., & Newhouse, P. A. (2019). The role of estrogen in brain and cognitive aging. *Neurotherapeutics*, 16(3), 649-665.
<https://doi.org/10.1007/s13311-019-00766-9>
- Rusted, J. M., Evans, S. L., King, S. L., Dowell, N., Tabet, N., & Tofts, P. S. (2013). APOE e4 polymorphism in young adults is associated with improved attention and indexed by distinct neural signatures. *NeuroImage*, 65, 364-373.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.010>
- Saddiki, H., Fayosse, A., Cognat, E., Sabia, S., Engelborghs, S., Wallon, D., Alexopoulos, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Parnetti, L., Zerr, I., Hermann, P., Gabelle, A., Boada, M., Orellana, A., de Rojas, I., Lilamand, M., Bjerke, M., Van Broeckhoven, C., & Dumurgier, J. (2020). Age and the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A cerebrospinal fluid biomarker-based case-control study. *PLoS Medicine*, 17(8), e1003289.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003289>
- Salo, A., Ylikoski, R., Verkkoniemi, A., Polvikoski, T., Juva, K., Rastas, S., Kontula, K., Kainulainen, K., Niinistö, L., Notkola, I. L., & Sulkava, R. (2001). Does apolipoprotein E influence learning and memory in the nondemented oldest old? *International psychogeriatrics*, 13(4), 451-459.
<https://doi.org/10.1017/s1041610201007864>
- Sáiz-Vazquez, O., Puente-Martínez, A., Ubillos-Landa, S., Pacheco-Bonrostro, J., & Santabárbara, J. (2020). Cholesterol and Alzheimer's disease risk: a Meta-Analysis. *Brain sciences*, 10(6), 386. <https://doi.org/10.3390/brainsci10060386>

- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, *30*(4), 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, *31*(5), 839-852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Schneider, B. C., Gross, A. L., Bangen, K. J., Skinner, J. C., Benitez, A., Glymour, M. M., Sachs, B. C., Shih, R.A., Sisco, S., Manly, J. J., & Luchsinger, J. A. (2014). Association of vascular risk factors with cognition in a multiethnic sample. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *70*(4), 532-544. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu040>
- Schreurs B. G. (2010). The effects of cholesterol on learning and memory. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *34*(8), 1366–1379. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.010>
- Seidler, R. D., Bernard, J. A., Burutolu, T. B., Fling, B. W., Gordon, M. T., Gwin, J. T., Kwak, Y., & Lipps, D. B. (2010). Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(5), 721-733. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.005>
- Serrano, C. M., Dillon, C., Leis, A., Taragano, F. E., & Allegri, R. F. (2013). Mild cognitive impairment: risk of dementia according to subtypes. *Actas Españolas de Psiquiatria*, *41*(6), 330-339.
- Shaik, S. S., & Varma, A. R. (2012). Differentiating the dementias: a neurological approach. *Progress in Neurology and Psychiatry*, *16*(1), 11-18. <https://doi.org/10.1002/pnp.224>

- Shaw, P., Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Taylor, K. N., Rose, A. B., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Rapoport, J. L., & Giedd, J. N. (2007). Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *The Lancet. Neurology*, 6(6), 494–500. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70106-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70106-0)
- Shen, S., Zhou, W., Chen, X., Zhang, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Sex differences in the association of *APOE ε4* genotype with longitudinal hippocampal atrophy in cognitively normal older people. *European Journal of Neurology*, 26(11), 1362-1369. <https://doi.org/10.1111/ene.13987>
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055–1064. <https://doi.org/10.1002/hipo.20573>
- Sinclair, L. I., Pleydell-Pearce, C. W., & Day, I. N. (2017). Possible positive effect of the *APOE ε2* allele on cognition in early to mid-adult life. *Neurobiology of Learning and Memory*, 146, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.10.008>
- Small, B. J., Rosnick, C. B., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychology and aging*, 19(4), 592–600. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.4.592>
- Smith, P. J., & Blumenthal, J. A. (2016). Dietary factors and cognitive decline. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 3(1), 53-64. <https://doi.org/10.14283/jpad.2015.71>
- Sohn, D., Shpanskaya, K., Lucas, J. E., Petrella, J. R., Saykin, A. J., Tanzi, R. E., Samatova, N. F., & Doraiswamy, P. M. (2018). Sex differences in cognitive decline in subjects with high likelihood of mild cognitive impairment due to

- Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 8(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25377-w>
- Spector, A., Gardner, C., & Orrell, M. (2011). The impact of Cognitive Stimulation Therapy groups on people with dementia: views from participants, their carers and group facilitators. *Aging & Mental Health*, 15(8), 945-949. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.586622>
- Stephan, Y., Sutin, A. R., Luchetti, M., & Terracciano, A. (2018). Subjective age and risk of incident dementia: Evidence from the National Health and Aging Trends survey. *Journal of Psychiatric Research*, 100, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.008>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stringa, N., van Schoor, N. M., Milaneschi, Y., Ikram, M. A., Del Panta, V., Koolhaas, C. M., Voortman, T., Bandinelli, S., Wolters, F. J., & Huisman, M. (2020). Physical Activity as Moderator of the Association Between APOE and Cognitive Decline in Older Adults: Results from Three Longitudinal Cohort Studies. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 75(10), 1880–1886. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa054>
- Stough, C., Pipingas, A., Camfield, D., Nolidin, K., Savage, K., Deleuil, S., & Scholey, A. (2019). Increases in total cholesterol and low density lipoprotein associated with decreased cognitive performance in healthy elderly adults. *Metabolic Brain Disease*, 34(2), 477-484. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0373-5>

- Tabatabaei-Jafari, H., Shaw, M. E., & Cherbuin, N. (2015). Cerebral atrophy in mild cognitive impairment: a systematic review with meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(4), 487-504. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.11.002>
- Tao, Q. Q., Chen, Y., Liu, Z. J., Sun, Y. M., Yang, P., Lu, S. J., Xu, M., Dong, Q. Y., Yang, J. J., & Wu, Z. Y. (2014). Associations between apolipoprotein E genotypes and serum levels of glucose, cholesterol, and triglycerides in a cognitively normal aging Han Chinese population. *Clinical interventions in aging*, 9, 1063–1067. <https://doi.org/10.2147/CIA.S62554>
- Therriault, J., Benedet, A. L., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Savard, M., Chamoun, M., Thomas, E., Kang, M.S., Lussier, F., Tissot, C., Sourcy, J., Massarweh, G., Rej, S., Saha-Chaudhuri, P., Poirier, J., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2020). *APOE ε4* potentiates the relationship between amyloid-β and tau pathologies. *Molecular Psychiatry*, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0688-6>
- Thow, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., Summers, J. J., Ritchie, K., & Vickers, J. C. (2018). Further education improves cognitive reserve and triggers improvement in selective cognitive functions in older adults: The Tasmanian Healthy Brain Project. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.08.004>
- Todd, M., Schneper, L., Vasunilashorn, S. M., Notterman, D., Ullman, M. T., & Goldman, N. (2018). Apolipoprotein E, cognitive function, and cognitive decline among older Taiwanese adults. *PloS One*, 13(10), e0206118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206118>

- Toepper, M. (2017). Dissociating normal aging from Alzheimer's disease: A view from cognitive neuroscience. *Journal of Alzheimer's disease*, 57(2), 331-352. <https://doi.org/10.3233/JAD-161099>
- Tsoi, K. K., Chan, J. Y., Hirai, H. W., Wong, S. Y., & Kwok, T. C. (2015). Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 175(9), 1450-1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.215>
- United Nations (2019). *World Population Prospects 2019: Highlights*. United Nations: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
- Van Vliet, P. (2012). Cholesterol and late-life cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(s2), 147-162. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111028>
- Vermunt, L., Sikkes, S. A., Van Den Hout, A., Handels, R., Bos, I., Van Der Flier, W. M., Kern, S., Ousset, P., Maruff, P., Skoog, I., Verhey, F., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Wallin, A. K., Rikkert, M. O., Soininen, H., Spiru, L., Zetterberg, H., Blennow, K., Scheltens, P., ... Visser, P. J. (2019). Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and *APOE* genotype. *Alzheimer's & Dementia*, 15(7), 888-898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>
- Ward, D. D., Summers, M. J., Saunders, N. L., Janssen, P., Stuart, K. E., & Vickers, J. C. (2014). *APOE* and BDNF Val66Met polymorphisms combine to influence episodic memory function in older adults. *Behavioural Brain Research*, 271, 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.06.022>
- Westman, E., Simmons, A., Zhang, Y., Muehlboeck, J. S., Tunnard, C., Liu, Y., Collins, L., Evans, A., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Klozewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Spenger, C., & Wahlund, L. (2011). Multivariate analysis of MRI data for Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy controls.

- Neuroimage*, 54(2), 1178-1187.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.044>
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Barnes, L. L., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., Cochran, E. J., Berry-Kravis, E., Bach, J., Fox, J. H., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Archives of neurology*, 59(7), 1154–1160.
<https://doi.org/10.1001/archneur.59.7.1154>
- Wilson, R. S., Yu, L., Lamar, M., Schneider, J. A., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2019). Education and cognitive reserve in old age. *Neurology*, 92(10), 1041-1050.
- Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: a meta-analysis. *Neurobiology of aging*, 32(1), 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.003>
- World Health Organization (WHO). (2002). Active ageing: a policy framework. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2020). *Dementia*. Recuperado el 2 de marzo de 2021 de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- World Health Organization (WHO). (2020). *Aging: healthy aging and functional ability*. Recuperado el 2 de marzo de 2021 de: <https://www.who.int/westernpacific/news/q-a-detail/ageing-healthy-ageing-and-functional-ability>
- Wright, R. S., Gerassimakis, C., Bygrave, D., & Waldstein, S. R. (2017). Dietary factors and cognitive function in poor urban settings. *Current Nutrition Reports*, 6(1), 32-40. <https://doi.org/10.1007/s13668-017-0186-x>

- Yang, L., Martikainen, P., Silventoinen, K., & Konttinen, H. (2016). Association of socioeconomic status and cognitive functioning change among elderly Chinese people. *Age and Ageing*, 45(5), 674-680. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw107>
- Yang, F. N., Stanford, M., & Jiang, X. (2020). Low Cholesterol Level Linked to Reduced Semantic Fluency Performance and Reduced Gray Matter Volume in the Medial Temporal Lobe. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 57. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00057>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Young, J. J., Lavakumar, M., Tampi, D., Balachandran, S., & Tampi, R. R. (2018). Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(1), 33-48. <https://doi.org/10.1177/2045125317739818>
- Zahodne, L. B., Kraal, A. Z., Zaheed, A., & Sol, K. (2018). Subjective social status predicts late-life memory trajectories through both mental and physical health pathways. *Gerontology*, 64, 466-474. <https://doi.org/10.1159/000487304>
- Zárate, S., Stevnsner, T., & Gredilla, R. (2017). Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. Neuroprotection and DNA repair. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 430. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00430>
- Zhang, M., Gale, S. D., Erickson, L. D., Brown, B. L., Woody, P., & Hedges, D. W. (2015). Cognitive function in older adults according to current socioeconomic status. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 22(5), 534-543. <https://doi.org/10.1080/13825585.2014.997663>

- Zhang, Y., Jin, X., Lutz, M. W., Ju, S. Y., Liu, K., Guo, G., Zeng, Y., & Yao, Y. (2021). Interaction between APOE $\epsilon 4$ and dietary protein intake on cognitive decline: A longitudinal cohort study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(5), 2716–2725. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.004>
- Zhang, Z., Kang, D., & Li, H. (2020). Testosterone and Cognitive Impairment or Dementia in Middle-Aged or Aging Males: Causation and Intervention, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. <https://doi.org/10.1177/0891988720933351>
- Zhao, N., Liu, C. C., Qiao, W., & Bu, G. (2018). Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biological psychiatry*, 83(4), 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.003>
- Zheng, F., & Xie, W. (2018). High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychological Medicine*, 48(8), 1381–1389. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003130>
- Zhou, Z., Liang, Y., Zhang, X., Xu, J., Lin, J., Zhang, R., Kang, K., Liu, C., Zhao, C., & Zhao, M. (2020). Low-density lipoprotein cholesterol and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00005>
- Zokaei, N., Giehl, K., Sillence, A., Neville, M. J., Karpe, F., Nobre, A. C., & Husain, M. (2017). Sex and APOE: A memory advantage in male APOE $\epsilon 4$ carriers in midlife. *Cortex*, 88, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.016>
- Zuliani, G., Volpato, S., Dugo, M., Vigna, G. B., Morieri, M. L., Maggio, M., Cherubini, A., Bandinelli, S., Guralnik, J.M., & Ferrucci, L. (2017). Combining LDL-C and HDL-C to predict survival in late life: the InChianti study. *PLoS One*, 12(9), e0185307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185307>

ANEXOS

TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla Suplementaria 1.

Genotipos APOE resultantes de ambos polimorfismos

rs429358		s7412		ISOFORMA GENOTIPO
T	T	C	C	$\epsilon 3/\epsilon 3$
T	C	T	T	$\epsilon 3/\epsilon 2$
T	C	C	C	$\epsilon 3/\epsilon 4$
T	T	T	T	$\epsilon 2/\epsilon 2$
T	C	T	C	$\epsilon 2/\epsilon 4$
C	C	C	C	$\epsilon 4/\epsilon 4$

Tabla Suplementaria 2.

Interacciones del sexo y los test de los dominios cognitivos estratificadas solo en mujeres

SNP	alelos	n	VISOESPACIAL/VELOCIDAD				MEMORIA VERBAL				FLUENCIA VERBAL			
			β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i>	$\epsilon 4$ vs. non- $\epsilon 4$	221	0.069	-0.172 / 0.309	0.577	0.995	-0.218	-0.495 / 0.060	0.126	0.583	0.034	-0.205 / 0.273	0.780	1
<i>APOE</i>	$\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3$	192	0.076	-0.172 / 0.325	0.549	0.931	-0.123	-0.406 / 0.160	0.396	0.850	0.024	-0.225 / 0.272	0.852	1
<i>APOE</i>	$\epsilon 2$ vs. non- $\epsilon 2$	221	-0.049	-0.353 / 0.255	0.751	1	0.735	0.396 / 1.074	3.167×10^{-5}	9.999×10^{-4}	0.568	0.276 / 0.861	1.853×10^{-4}	0.004
<i>APOE</i>	$\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3$	183	-0.079	-0.415 / 0.257	0.647	0.970	0.832	0.488 / 1.176	4.420×10^{-6}	9.999×10^{-4}	0.531	0.229 / 0.832	7.090×10^{-4}	0.003
<i>BDNF</i> <i>rs6265</i>	Met vs. Val	224	0.140	-0.046 / 0.326	0.141	0.606	0.089	-0.128 / 0.307	0.422	0.975	0.098	-0.090 / 0.285	0.308	0.889

Nota: Nota: Coeficientes Beta (y 95% CI) representan el efecto del alelo menos frecuente . Edad, sexo, escolaridad, REGICOR y depresión covarían todos los análisis. Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (alelo dosis dependiente) P-perm: probabilidad de los valores observados después de 1000 permutaciones.

Tabla Suplementaria 3.*Interacciones del sexo y los dominios cognitivos estratificadas solo en hombres*

SNP	alelos	n	VISOESPACIAL/VELOCIDAD				MEMORIA VERBAL				FLUENCIA VERBAL			
			β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i>	$\epsilon 4$ vs. no- $\epsilon 4$	411	0.186	0.024 / 0.349	0.025	0.159	-0.079	-0.276 / 0.117	0.429	0.971	0.045	-0.146 / 0.237	0.643	0.998
<i>APOE</i>	$\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3$	378	0,158	-0.009 / 0.326	0.065	0.233	-0.094	-0.296 / 0.108	0.361	0.768	0.016	-0.176 / 0.208	0.036	0.243
<i>APOE</i>	$\epsilon 2$ vs. no- $\epsilon 2$	411	-0.168	-0.410 / 0.074	0.174	0.677	0.071	-0.221 / 0.363	0.633	0.997	0.201	-0.082 / 0.485	0.165	0.712
<i>APOE</i>	$\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3$	327	-0.141	-0.391 / 0.110	0.272	0.679	0.030	-0.274 / 0.334	0.847	1	0.136	-0.157 / 0.429	0.363	0.762
<i>BDNF</i>	Met vs. Val	417	0.055	-0.065 / 0.176	0.368	0.944	-0.145	-0.145 / 0.289	0.049	0.273	0.150	0.010 / 0.290	0.036	0.242

Nota: Coeficientes Beta (y 95% CI) representan el efecto del alelo menos frecuente. Edad, sexo, escolaridad, REGICOR y depresión covarían todos los análisis. Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (alelo dosis dependiente) P-perm: probabilidad de los valores observados después de 1000 permutaciones

Tabla Suplementaria 4.Interacción de *APOE* ϵ 2 sobre la cognición.

DOMINIO	n	Test	β	95%CI	p	p-perm
MEMORIA VERBAL	183	lista de palabras inmediata	0.829	0.505 / 1.152	1.27 ^{e-06}	<0.001
		lista de palabras recuerdo demorado	0.703	0.331 / 1.075	<0.001	0.003
FLUENCIAS		fluencia fonémica	0.303	-0.015 / 0.621	0.063	0.203
		fluencia semántica	0.500	0.158 / 0.843	0.005	0.020

Nota: Coeficientes Beta (y 95% CI) representan el efecto del alelo menos frecuente . Edad, sexo, escolaridad, REGICOR y depresión covarían todos los análisis. Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (alelo dosis dependiente) P-perm: probabilidad de los valores observados después de 1000 permutaciones.

Tabla Suplementaria 5.Interacciones de *APOE* con la edad y los dominios cognitivos.

A)	VISOESPACIAL/VELOCIDAD		MEMORIA VERBAL		FLUENCIA VERBAL	
Gene_SNP	β	p	β	p	β	p
<i>APOE_ε4</i>	0.001	0.987	-0.085	0.426	0.061	0.540
<i>APOE_ε2</i>	0.026	0.843	-0.299	0.045	0.008	0.952
<i>BDNF_rs6265</i>	0.031	0.617	-0.053	0.474	-0.044	0.525

B)	VISUAL/VISOCONSTRUCTIVE		VERBAL MEMORY		VERBAL FLUENCY	
Gene_SNP	β	p	β	p	β	p
<i>APOE_ε4</i>	0.003	0.953	-0.030	0.582	0.016	0.760
<i>APOE_ε2</i>	0.018	0.775	-0.112	0.125	0.016	0.814
<i>BDNF_rs6265</i>	0.018	0.582	-0.030	0.432	-0.013	0.719

A) categorías por décadas (51-60, 61-70, 71-80,81-90); B) categorías de 5 en 5 años (51-55, 56-60, 61-65, 66-70, 71-75, 76-80, 81-86, 86-90).

Tabla Suplementaria 6

Análisis estratificados de *BDNF* en el Dominio Visoespacial y de velocidad en función del genotipo *APOE*.

VISOESPACIAL/VELOCIDAD					
SNP	n	β	95%CI	p	p-perm
<i>BDNF</i> ($\epsilon 2$ +)	54	-0.598	-1.059 / -0.137	0.014	0.027
<i>BDNF</i> ($\epsilon 3/\epsilon 3$)	587	0.109	0.005 / 0.213	0.040	0.120

Nota: Coeficientes Beta (y 95% CI) representan el efecto del alelo menos frecuente. Edad, sexo, escolaridad, REGICOR y depresión covarían todos los análisis. Los análisis han sido realizados bajo un modelo genético aditivo (alelo dosis dependiente) P-perm: probabilidad de los valores observados después de 1000 permutaciones.

Tabla Suplementaria 7.

Resultados de la regresión lineal para la asociación entre los polimorfismos *APOE* y *BDNF* y las puntuaciones Z al inicio del estudio para los dominios cognitivos solo en los participantes que continuaron el seguimiento.

	VISOESPACIAL/VELOCIDAD					MEMORIA VERBAL				FLUENCIAS VERBALES			
MUESTRA TOTAL	n	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	375	0.150	-0.019 / 0.320	0.082	0.274	-0.062	-0.282 / 0.157	0.578	0.955	-0.014	-0.212 / 0.183	0.888	1
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	375	-0.185	-0.415 / 0.045	0.117	0.372	0.378	0.081 / 0.674	0.013	0.050	0.295	0.029 / 0.562	0.031	0.106
<i>BDNF</i> (Met)	380	0.077	-0.046 / 0.201	0.220	0.586	-0.096	-0.256 / 0.065	0.243	0.626	0.179	0.035 / 0.323	0.015	0.056
HOMBRES	n	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	234	0.125	-0.073 / 0.323	0.217	0.566	-0.045	-0.305 / 0.214	0.732	0.995	-0.038	-0.288 / 0.212	0.766	0.996
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	234	-0.340	-0.643 / -0.037	0.029	0.114	0.043	-0.358 / 0.443	0.833	1	0.223	-0.162 / 0.608	0.257	0.645
<i>BDNF</i> (Met)	237	0.094	-0.052 / 0.239	0.209	0.552	-0.168	-0.358 / 0.023	0.086	0.293	0.249	0.067 / 0.431	0.008	0.026
MUJERES	n	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	141	0.197	-0.140 / 0.534	0.254	0.692	-0.108	-0.541 / 0.326	0.627	0.98	0.035	-0.299 / 0.370	0.837	1
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	141	0.095	-0.268 / 0.458	0.608	0.980	0.855	0.413 / 1.298	2.29 E-04	0.002	0.436	0.085 / 0.788	0.016	0.07493
<i>BDNF</i> (Met)	143	0.027	-0.210 / 0.264	0.824	1	0.090	-0.215 / 0.395	0.565	0.963	-0.004	-0.244 / 0.237	0.976	1

Nota: Los coeficientes beta (e IC del 95%) representan el efecto de cada alelo menor adicional. La edad, el sexo, los años de escolaridad, la depresión inicial y el REGICOR inicial se han incluido como covariables en todos los análisis. Los análisis se han realizado bajo un modelo genético aditivo (es decir, dependiente de la dosis de alelos). P-perm: probabilidad de los valores p observados después de 1000 permutaciones

Tabla Suplementaria 8.

Resultados de regresión lineal para la asociación entre los polimorfismos *APOE* y *BDNF* y las puntuaciones Z al inicio del estudio para los dominios cognitivos solo en los participantes que no continuaron con el seguimiento.

MUESTRA TOTAL	n	VISOESPACIAL/VELOCIDAD				MEMORIA VERBAL				FLUENCIAS VERBALES			
		β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	257	0.190	-0.025 / 0.405	0.085	0.2957	-0.152	-0.384 / 0.079	0.1982	0.5564	0.149	-0.080 / 0.377	0.2036	0.5964
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	257	-0.037	-0.347 / 0.274	0.816	1	0.327	-0.005 / 0.658	0.05435	0.1908	0.425	0.099 / 0.750	0.01108	0.05495
<i>BDNF (Met)</i>	261	0.113	-0.055 / 0.280	0.188	0.5564	-0.023	-0.204 / 0.157	0.8015	0.999	0.095	-0.082 / 0.273	0.2931	0.7433
<i>HOMBRES</i>	n	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	177	0.274	-0.001 / 0.549	0.0523	0.206	-0.115	-0.420 / 0.190	0.4596	0.909	0.184	-0.114 / 0.482	0.2278	0.6404
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	177	0.049	-0.343 / 0.441	0.807	0.999	0.168	-0.261 / 0.598	0.4433	0.896	0.223	-0.197 / 0.643	0.2998	0.7572
<i>BDNF (Met)</i>	180	-0.004	-0.210 / 0.201	0.966	1	-0.122	-0.345 / 0.101	0.2853	0.722	0.006	-0.213 / 0.226	0.9543	1
<i>MUJERES</i>	n	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	80	0.064	-0.286 / 0.415	0.720	0.996	-0.225	-0.585 / 0.135	0.2239	0.625	0.112	-0.257 / 0.480	0.554	0.958
<i>APOE</i> $\epsilon 2$	80	-0.258	-0.779 / 0.264	0.336	0.760	0.539	0.010 / 1.068	4.95E-02	0.175	0.712	0.185 / 1.240	0.010	0.042
<i>BDNF (Met)</i>	81	0.333	0.046 / 0.621	0.026	0.079	0.155	-0.152 / 0.461	0.3257	0.789	0.263	-0.044 / 0.569	0.097	0.321

Nota: Los coeficientes beta (e IC del 95%) representan el efecto de cada alelo menor adicional. La edad, el sexo, los años de escolaridad, la depresión inicial y el REGICOR inicial se han incluido como covariables en todos los análisis. Los análisis se han realizado bajo un modelo genético aditivo (es decir, dependiente de la dosis de alelos). P-perm: probabilidad de los valores p observados después de 1000 permutaciones.

Tabla Suplementaria 9.

Comparación de diferentes ajustes en los análisis de asociación longitudinal para el dominio de la memoria verbal. Se muestran los resultados de los ajustes por puntuaciones iniciales, la media entre las puntuaciones iniciales y de seguimiento, y ningún ajuste inicial.

		AJUSTE BASAL				AJUSTE MEDIA SEGUIMIENTO/BASAL				SIN AJUSTE BASAL			
MUESTR	n	β	95%CI	P	P-perm	β	95%CI	P	P-perm	β	95%CI	P	P-perm
A TOTAL													
<i>APOE $\epsilon 4$</i>	374	-0.147	-0.320 / 0.027	0.098	0.320	-0.127	-0.328 / 0.075	0.218	0.591	-0.119	-0.320 / 0.083	0.249	0.642
<i>APOE $\epsilon 2$</i>	374	-0.238	-0.474 / -0.001	0.050	0.180	-0.401	-0.671 / -0.131	0.004	0.019	-0.411	-0.680 / -0.141	0.003	0.015
<i>BDNF (Met)</i>	379	0.008	-0.119 / 0.135	0.907	1	0.042	-0.105 / 0.188	0.580	0.949	0.045	-0.102 / 0.192	0.546	0.941
HOMBRE S													
<i>APOE $\epsilon 4$</i>	233	-0.163	-0.352 / /0.026	0.093	0.270	-0.157	-0.380 / 0.066	0.170	0.285	-0.141	-0.366 / 0.083	0.219	0.562
<i>APOE $\epsilon 2$</i>	233	-0.382	-0.670 / -0.095	0.010	0.027	-0.429	-0.768 / -0.089	0.014	0.033	-0.408	-0.749 / -0.067	0.020	0.058
<i>BDNF (Met)</i>	236	0.009	-0.131 / 0.150	0.897	1	0.065	-0.100 / 0.230	0.441	1	0.079	-0.086 / 0.244	0.349	0.768
MUJERE S													
<i>APOE $\epsilon 4$</i>	141	-0.116	-0.499 / 0.266	0.552	0.961	-0.069	-0.502 / 0.364	0.756	0.999	-0.073	-0.504 / 0.358	0.739	0.994
<i>APOE $\epsilon 2$</i>	141	-0.017	-0.448 / 0.414	0.939	1	-0.461	-0.936 / 0.013	0.059	0.222	-0.406	-0.864 / 0.051	0.084	0.285
<i>BDNF (Met)</i>	143	0.004	-0.267 / 0.275	0.977	1	-0.044	-0.345 / 0.261	0.7768	0.999	-0.041	-0.345 / 0.263	0.792	0.996

Nota: Los coeficientes beta (e IC del 95%) representan el efecto de cada alelo menor adicional. La edad, el sexo, los años de escolaridad, la depresión inicial y el REGICOR inicial se han incluido como covariables en todos los análisis. Los análisis se han realizado bajo un modelo genético aditivo (es decir, dependiente de la dosis de alelos). P-perm: probabilidad de los valores p observados después de 1000 permutaciones.

Tabla Suplementaria 10.

Análisis de asociación estratificados por edad entre polimorfismos *APOE* y *BDNF* y cambios en la memoria verbal desde el inicio hasta el seguimiento.

MUESTRA	Jóvenes (<=70 y.o. at V3)					Mayores (>70 y.o. at V3)				
	n	β	95%CI	p	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm
TOTAL										
<i>APOE E4</i>	179	-0,160	-0,420 / 0,101	0,232	0,575	195	-0,132	-0,369 / 0,105	0,277	0,692
<i>APOE E2</i>	179	-0,245	-0,578 / 0,089	0,152	0,424	195	-0,241	-0,602 / 0,120	0,193	0,545
<i>BDNF (Met)</i>	181	0,021	-0,189 / 0,231	0,845	1	198	-0,007	-0,167 / 0,154	0,936	1
HOMBRES	n	β	95%CI	p	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE E4</i>	92	-0,094	-0,411 / -0,222	0,559	0,948	141	-0,225	-0,464 / 0,014	0,067	0,223
<i>APOE E2</i>	92	-0,619	-1,085 / -0,153	0,011	0,047	141	-0,197	-0,587 / 0,193	0,324	0,739
<i>BDNF (Met)</i>	92	0,027	-0,234 / -0,288	0,840	1	144	0,006	-0,161 / 0,173	0,942	1
MUJERES	n	β	95%CI	p	p-perm	n	β	95%CI	p	p-perm
<i>APOE E4</i>	87	-0,327	-0,816 / -0,161	0,193	0,553	54	0,267	-0,350 / 0,883	0,401	0,897
<i>APOE E2</i>	87	0,171	-0,327 / -0,668	0,503	0,921	54	-0,342	-1,215 / 0,531	0,447	0,922
<i>BDNF (Met)</i>	89	-0,002	-0,374 / -0,369	0,991	1	54	-0,003	-0,429 / 0,423	0,990	1

Nota: Los coeficientes beta (e IC del 95%) representan el efecto de cada alelo menor adicional. El sexo, los años de escolaridad, la depresión inicial, el REGICOR inicial y la puntuación Z del dominio inicial se han incluido como covariables en todos los análisis. Los análisis se han realizado bajo un modelo genético aditivo (es decir, dependiente de la dosis de alelos). P-perm: probabilidad de los valores p observados después de 1000 permutaciones.

Tabla Suplementaria 11.

Efectos de las interacciones gen-gen sobre el cambio cognitivo

	VISOESPACIAL/VELOCIDAD		MEMORIA VERBAL		FLUENCIA VERBAL	
	β	p	β	p	β	p
<i>BDNF x $\epsilon 2$</i>	1,231	0,097	0,435	0,459	1,041	0,066
<i>BDNF x $\epsilon 4$</i>	-0,203	0,590	-0,583	0,054	-0,251	0,390