ANOMALIES DE LA SUBSTÀNCIA BLANCA CEREBRAL I RENDIMENT NEUROPSICOLÒGIC DE LA SÍNDROME METABÒLICA.

Tesi presentada per

Bàrbara Segura i Fàbregas

per obtenir el grau de Doctor per la Universitat de Barcelona, d'acord amb els requisits del Diploma de Menció de Doctor Europeu.

Tesi dirigida per

Dra. María Ángeles Jurado Luque

Universitat de Barcelona

Programa de doctorat de Medicina
Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

Barcelona, octubre 2009

La Dra. María Ángeles Jurado Luque, professora titular del Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica de la Universitat de Barcelona, declara que ha supervisat aquesta tesi doctoral, titulada *Anomalies de la substància blanca cerebral i rendiment neuropsicològic de la Síndrome Metabòlica,* presentada per Bàrbara Segura i Fàbregas. Així mateix, declara que aquesta tesi compleix els requisits necessaris per ser defensada per obtenir el grau de Doctor.

Signatura,

Dra. María Ángeles Jurado Luque
Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Universitat de Barcelona
Barcelona, octubre del 2009

Aquesta tesi ha estat realitzada gràcies a la beca 2005 SGR00855 (Generalitat de Catalunya) concedida al grup de recerca *Neuropsicología* del Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Cínica de la Universitat de Barcelona i a l'Ajut per la formació en la recerca i la docència 2005-2009 (Universitat de Barcelona) concedit a Bàrbara Segura i Fàbregas.

A la meva àvia Núria.

A la meva mare i als meus germans.

A l'Hugo.

AGRAÏMENTS

He pensat moltes vegades en aquest moment, el moment de donar les gràcies a tots els que m'heu ajudat al llarg d'aquest període de la meva vida i heu col·laborat per fer possible aquesta feina. Sé des d'ara mateix que no podré expressar-vos amb paraules la gratitud que sento cap a tots vosaltres i per això us demano disculpes. Espero poder estar a prop vostre al llarg dels anys per anar-vos tornant tot aquest suport poc a poc i dia a dia.

Vull agrair el seu suport incondicional a tota la meva familia, els que hi són i els que no hi són. En especial a la meva mare per ensenyar-me amb el seu propi exemple el que significa l'esforç, la perseverancia i la superació. A la meva germana i al meu germà, gràcies per ser els meus models a seguir, per ser sempre al meu costat i per confiar en mi. A tots tres i als meus cunyats, sense vosaltres no hagués pogut arribar fins aquí.

Molt especialment vull donar les gràcies al meu company Hugo. *Grácias por estar a mi lado todo este tiempo, por confiar en mi y apoyarme, por hacerme reir, por aguantar lo inaguantable y por seguir aquí. Gràcias.*

Als meu avis, gràcies avi per ensenyar-me que sempre hi ha alguna cosa per aprendre. A la meva àvia, gràcies per les nostres llargues tardes, sé que n'estaries molt contenta.

A la Dra Maria Àngels Jurado, gràcies Maria Àngels per l'oportunitat que em vas donar i per acompanyar-me en aquest llarg camí. Et dono gràcies pels moments bons i pels moments dolents, per la paciència i per la confiança, per fer-me costat i deixar-me fer, per ensenyar-me tot el que m'has ensenyat i per obrir-me el ulls a un món nou que m'entusiasma.

A la Dra Carme Junqué pel seu importantíssim suport. Gràcies Carme per guiar-me, per ajudar-me i per fer-me veure la llum quan ho veig tot negre.

Al Dr Adrià Arboix pels seus consells i per la seva ajuda, per compartir amb mi els seus coneixements i per transmetre'm l'entusiasme per aquesta feina.

Moltes gràcies a la Núria Freixenet, Núria sense tu aquesta tesi no hauria estat possible, gràcies per la teva feina incansable, pels teus consells, per tot el que m'has ensenyat, per les estones compartides i per aquesta amistat que hem anat creant aquests anys. Espero tenir-te sempre a prop.

A la Dra Montserrat Juncadella, Montse no oblidaré mai que tu vas creure en mi des del principi.

Al Dr Carles Falcon, Carles gràcies per la teva ajuda, per la paciència que has tingut, pels cafès, pels dinars, per les xerrades.

A tots els membres del Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, a tots gràcies per les estones compartides, treballar amb gent com vosaltres fa les coses molt més fàcils. Moltes gràcies a la Imma, a la Maria, al Pep, a la Dolors, a la Montse Colell, a la Montse Perez-Pàmies, a la Mar, a la Sònia, al Carles, a la MJ, a la Judith i al David. Moltes gràcies Pere per ajudar-me i posar-me les coses fàcils quan des de la muntanya no podíem fer massa.

Moltes gràcies a la Roser, gràcies per ensenyar-me com ensenyes, per ser un referent i per ser com ets.

Ana, gràcies per tot el que em compartit, per ser la meva companya tot aquest temps, per les nostres estones.

Al Xavi, gràcies per aguantar-me aquí i allà, pels riures aquí i allà, per fer-me costat... Perquè ets molt "*majo que no mago*"!

Moltes gràcies als companys del laboratori de Mundet, en especial a la Júlia perquè és un sol, ànim! que res ni ningú et faci perdre les ganes de seguir aprenent.

Als companys del laboratori del Clínic, a tots sense excepció, gràcies. Als que ja hi eren quan vaig arribar, als que acaben d'entrar nous, i molt especialment amb les que hem compartit el camí: Giusi, Naroa, Sara, Bea, Davinia i Cristina. Gràcies noies per l'ajuda, la paciència, les confidències, pels cafès i per ser com sou. Bea gràcies per la confiança.

Gràcies a la Sílvia Juanes per ser l'alegria del laboratori, per estar disposada sempre a ajudar i per la seva espontaneïtat, *ni se te ocurra cambiar*!

Gràcies als professionals del servei Neuroradiologia / Centre de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Clínic, especialment al Cèsar, al Manel i a l'Alícia.

Gràcies als professionals del Centre d'Atenció Primària de Cerdanyola del Vallès i del Centre d'Atenció primària de Sant Just Desvern. Gràcies al Dr Jesús Muniesa i la Dra Carlota Albuin. Sense la col·laboració d'aquests centres aquesta feina no hagués estat possible.

Gràcies també als membres del Servei d'Endocrinologia i Nutrició del l'Hospital Parc Taulí de Sabadell pel seu suport.

I want to thank the Cognitive Neuroimaging Laboratory, Reward and Decision Making. Institut des Sciences Cognitives, Lyon, France. En particulier Jean-Claude Dreher, merci pour l'opportunité de travailler avec vous.

Als meus companys i amics que s'han preocupat de mi durant aquest temps. Al Xavi, a la Bàrbara i al Carlos. Gràcies a la Isa, l'Oriol, la Tanit, el Lluis, l'Ainhoa i el Sergio, què sabeu d'en Sergio?. A les *nenes* la Imma, la Nuria i l'Ana (altra vegada). A la Gina, gràcies. Als *masteritos* pel suport quan vaig començar, i als del GT de NPS.

Per últim i molt important vull agrair la seva col·laboració als voluntaris i voluntàries que han participat en aquest estudi, sense la seva generositat aquesta feina no existiria.

Bàrbara

ÍNDEX

AGRAÏMENTS. IX
PRÒLEG. XIX
GLOSSARI D'ABREVIATURES. XXI

1. INTRODUCCIÓ. 1
1.1 L'estudi del risc vascular i el concepte de Síndrome Metabòlica. 3
1.1.1 La definició de la Síndrome Metabòlica. 5
1.1.2 Prevalença de la Síndrome Metabòlica. 8
1.1.3 Patofisiologia de la Síndrome Metabòlica. 10
1.2 Envelliment i patologia cerebrovascular. 20
1.2.1 Envelliment normal. 20
1.2.2 Envelliment saludable, envelliment amb èxit. 30
1.3 Síndrome Metabòlica i afectació del sistema nerviós central. 31
1.3.1 Síndrome Metabòlica, risc de patologia cerebrovascular i neuroimatge. 31
1.3.2 Síndrome Metabòlica i alteració cognitiva. 33
1.4 Factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica: relació amb el deteriorament cognitiu i les alteracions estructural al SNC. 41
1.4.1 Obesitat. 41
1.4.2 Dislipèmia. 43
1.4.3 Hipertensió. 46
1.4.4 Resistència a la insulina i diabetis. 48
1.5 Deteriorament cognitiu vascular. 51
1.5.1 El concepte de deteriorament cognitiu vascular. 51
1.5.2 Patofisiologia del DCV: el DCV de tipus subcortical. 55
1.5.3 Canvis cerebrals estructurals associats al DCV de tipus subcortical. 56
1.5.4 Perfil cognitiu associat al DCV. 58
2. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS. 63
2.1 Estudi 1. Alentiment de la velocitat de processament i disfuncions executives en pacients amb Síndrome Metabòlica. 66
2.2 Estudi 2. Canvis microestructurals de la substància blanca en pacients amb Síndrome Metabòlica: un estudi de *Diffusion Tensor Imaging*. 67
2.3 Estudi 3. Relació entre l'anisotropia fraccional de la substància blanca i l'alentiment de la velocitat de processament dels pacients amb Síndrome Metabòlica. 69
3. MÈTODES. 71
3.1 Subjectes. 73
3.1.1 Selecció dels participants. 73

3.1.2 Subjectes de l'Estudi 1. 77
3.1.3 Subjectes de l'Estudi 2 i l'Estudi 3. 78
3.2 Exploració neuropsicològica. 79
3.2.1 Memòria. 79
3.2.2 Funcions visoperceptives i visoconstructives. 81
3.2.3 Funcions executives. 82
3.2.4 Velocitat de processament de la informació i atenció. 85
3.2.5 Llenguatge. 87
3.3 Adquisició de les imatges de ressonància magnètica. 88
3.3.1 *Diffusion Tensor Imaging*. 88
3.3.2 Imatges de RM potenciada en T1. 88
3.4 Anàlisi estadística i tècniques utilitzades. 89
3.4.1 Estudi 1. Anàlisi estadística de les variables neuropsicològiques. 89
3.4.2 Estudi 2. Processament i anàlisi estadística de les imatges. 90
3.4.3 Estudi 3. Anàlisi estadística de les variables neuropsicològiques, processament i anàlisi estadística de les imatges. 92
4. RESULTATS. 95
4.1 Estudi 1. Alentiment de la velocitat de processament i disfuncions executives en pacients amb Síndrome Metabòlica. 97
4.2 Estudi 2. Canvis microestructurals de la substància blanca en pacients amb Síndrome Metabòlica: un estudi de *Diffusion Tensor Imaging*. 104
4.3 Estudi 3. Relació entre l'anisotropia fraccional de la substància blanca i l'alentiment de la velocitat de processament dels pacients amb Síndrome Metabòlica. 111
5. DISCUSSIÓ. 113
5.1 Estudi 1. Alentiment de la velocitat de processament i disfuncions executives en pacients amb Síndrome Metabòlica. 115
5.2 Estudi 2. Canvis microestructurals de la substància blanca en pacients amb Síndrome Metabòlica: un estudi de *Diffusion Tensor Imaging*. 121
5.3 Estudi 3. Relació entre l'anisotropia fraccional de la substància blanca i l'alentiment de la velocitat de processament dels pacients amb Síndrome Metabòlica. 125
6. DISCUSSIÓ GENERAL. 131
7. CONCLUSIONS. 143
8. SUMMARY OF THE THESIS. 147
9. REFERÈNCIES. 161
ANNEX: PUBLICACIONS. 197

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1.	Prevalença de la Síndrome Metabòlica segons la definició NCEP ATP-III.	8
Figura 2.	Interacció dels factors implicats en els mecanismes fisiopatològics de la Síndrome Metabòlica.	17
Figura 3 A.	Patofisiologia de la Síndrome Metabòlica (I).	18
Figura 3 B.	Patofisiologia de la Síndrome Metabòlica (II).	19
Figura 4.	Esquema dels canvis produïts al sistema cerebrovascular durant l'envelliment.	23
Figura 5.	Representació el·lipsoïdal de difusió de l'aigua a les fibres neurals.	26
Figura 6.	Exemples de tres representacions el·lipsoïdals de difusivitat.	26
Figura 7.	Representació gràfica d'índexs que s'obtenen a partir de la tècnica DTI.	27
Figura 8.	Deteriorament cognitiu vascular.	52
Figura 9.	Esquema de la selecció de la mostra dels estudis.	76
Figura 10.	Estudi 1. Percentatge de pacients amb tres, quatre o cinc factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.	99
Figura 11.	Estudi 1. Percentatge de pacients segons els factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.	100
Figura 12.	Estudi 2. Percentatge de pacients amb tres, quatre o cinc factors de risc vascular la Síndrome Metabòlica.	105
Figura 13.	Estudi 2. Percentatge de pacients segons els FRV de la Síndrome Metabòlica.	106
Figura 14.	Estudi 2. Regions en les que els pacients mostren diferències estructurals significatives respecte als controls.	110
Figura 15.	Estudi 3. Resultats de la correlació entre els valors d'FA i les variables de processament de la informació.	112

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1.	Criteris diagnòstics de la Síndrome Metabòlica segons les definicions proposades fins l'actualitat.	7
Taula 2.	Síndrome Metabòlica i estudis de neuroimatge.	37
Taula 3.	Alteracions cognitives i Síndrome Metabòlica.	38-40
Taula 4.	Criteris pel diagnòstic de la Síndrome Metabòlica segons NCEP ATP-III.	76
Taula 5.	Estudi 1. Característiques demogràfiques de la mostra (I).	77
Taula 6.	Estudi 1. Característiques demogràfiques de la mostra (II).	77
Taula 7.	Estudis 2-3. Característiques demogràfiques de la mostra (I).	78
Taula 8.	Estudis 2-3. Característiques demogràfiques de la mostra (II).	78
Taula 9.	Estudi 1. Resultats de les comparacions entre grups respecte a les dades demogràfiques (I).	98
Taula 10.	Estudi 1. Resultats de les comparacions entre grups respecte a les dades demogràfiques (II).	98
Taula 11.	Estudi 1. Nombre de pacients que reben tractament per cada factor de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.	100
Taula 12.	Estudi 1. Dades de laboratori dels dos grups d'estudi.	101
Taula 13.	Estudi 1. Diferències entre els grups respecte a les variables neuropsicològiques.	102
Taula 14.	Estudi 1. Resultats de l'anàlisi discriminant.	103
Taula 15.	Estudi 2. Comparació entre els grups respecte a les variables demogràfiques.	104
Taula 16.	Estudi 2. Dades de laboratori dels dos grups d'estudi.	104
Taula 17.	Estudi 2. Nombre de pacients que reben tractament per cada factor de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.	106
Taula 18.	Estudi 2. Diferències entre els grups respecte a les variables neuropsicològiques.	107
Taula 19.	Estudi 2. Diferències entre els grups respecte al valor d'FA (Pacients < Controls).	108
Taula 20.	Estudi 2. Diferències entre els grups respecte al valor d'ADC (Pacients > Controls).	109
Taula 21.	Estudi 3. Comparació entre els grups respecte a la proporció de persones amb baix rendiment en proves de velocitat.	111
Taula 22.	Estudi 3. Correlació entre els valors d'FA i el rendiment en proves de velocitat dels pacients amb Síndrome Metabòlica.	112

PRÒLEG

Aquesta tesi, presentada per obtenir el grau de Doctor per la Universitat de Barcelona, és el resultants de tres estudis diferents portats a terme al Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Els dos primers estudis han estat publicats en revistes internacionals amb un factor d'impacte (IF) global de 9.2 *(ISI of Knowledge, Journal Citation Reports inferred from 2008),* el tercer estudi està presentat per a la seva revisió.

Mental slowness and executive dysfunctions in patients with metabolic syndrome. (2009) Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Albuin C, Muniesa J, Junqué C. Neurosci Lett 462 :49-53. Epub 2009 Jun 26. IF: 2.2.

Microstructural white matter changes in metabolic syndrome: a diffusion tensor imaging study. (2009) Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Falcón C, Junqué C, Arboix A. Neurology Aug 11:438-44. IF: 7.

White matter fractional anisotropy is related to mental slowness in metabolic syndrome patients. (2009). Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Junqué C, Arboix A. *Submitted.*

GLOSSARI D'ABREVIATURES

AACE	*American Association of Clinical Endocrinologists*
ADC	*Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficient d'Anisotropia Aparent)
ADMA	*Asymmetric dimethylarginine* (Dimetilarginina Asimètrica)
ADN	Àcid Desoxiribonucleic
AHA/NHLBI	*American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*
ANCOVA	Anàlisi de la Covariància
BET	*Brain Extraction Tool*
BHE	Barrera Hematoencefàlica
BNT	*Boston Naming Test*
CAP	Centres d'Atenció Primària
CPT-II	*Continuous Performance Test II*
DCV	Deteriorament Cognitiu Vascular
DICOM	*Digital Imaging and Communications in Medicine*
DM-II	Diabetis Mellitus tipus II
DSM	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EGIR	*European Group for Study of Insulin Resistance*
ESC/ESH	*European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*
FA	*Fractional Anisotropy* (Índex d'Anisotropia Fraccional)
FDT	*FMRIB's Diffusion Toolbox*
FFA	*Fatty Free Acids* (Àcids Grassos Lliures)
FNIRT	*FMRIB's Nonlinear Image Registration*
FOV	*Field of View*
FRV	Factor de Risc Vascular
FSC	Flux Sanguini Cerebral
FSL	*FMRIB Software Library*
FWHM	*Full Width at Half Maximum*
GPT	*The Grooved Pegboard Test*
HDL	*High Density Lipoproteines* (Lipoproteïnes d'alta densitat)
HSB	Hiperintensitats de Substància Blanca
HTA	Hipertensió Arterial
IDF	*International Diabetes Foundation*
IL-6	Interleuquina 6

IMC	Índex de Massa Corporal
LDL	*Low Density Lipoproteines* (Lipoproteines de baixa densitat)
LSH	Lipasa Sensible a Hormones
MA	Malaltia d'Alzheimer
MMSE	*Mini-Mental State Examination*
NCEP ATP-III	*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*
NINDS-AIREN	*National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*
NO	*Nitric oxide* (Òxid nítric)
OMS	Organització Mundial de la Salut
PAI-1	*Plasminogen activator inhibitor*
Pc	Percentils
RI	Resistència a la Insulina
RM	Ressonància Magnètica
SB	Substància Blanca
SDMA	*Symmetric Dimethylarginine* (Dimetilarginina Simètrica)
SdMet	Síndrome Metabòlica
SDMT	*Symbol Digit Modalities Test*
SG	Substància Grisa
SNC	Sistema Nerviós Central
SPM-5	*Statistical Parametric Mapping*
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
TBSS	*Tract-Based Spatial Statistics*
TE	Temps d'Eco
TFCE	*Threshold-Free Cluster Enhancement*
TG	Triglicèrids
TI	Temps d'Inversió
TMT A	*Tail Making Test* Part A
TMT B	*Trail Making Test* Part B
TNF-alfa	Factor de Necrosi Tumoral Alfa
TR	Temps de Repetició
VBM	*Voxel-Based Morphometry*
VLDL	*Very Low Density Lipoproteins* (Lipoproteïnes de molt baixa densitat)

WAIS-III Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition (Escala d'intel•ligència per adults de Wechsler 3a edició)

WMS-III *Wechsler Memory Scale* 3rd Edition (Escala de memòria de Wechsler 3a edició)

WCST *Wisconsin Card Sorting Test*

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 L'estudi del risc vascular i el concepte de Síndrome Metabòlica.

Durant uns anys el control del risc de patir patologia vascular s'ha centrat en la detecció i tractament de factors de risc vascular aïllats entre els més coneguts la hipertensió, la diabetis i la dislipèmia. Recentment les guies clíniques aposten per l'estudi dels factors de risc vascular des d'una visió més àmplia i proposen l'avaluació del risc vascular global per a determinar les possibilitats de tractament i prevenció.

S'ha observat que un percentatge limitat de la població manifesta factors de risc vascular de manera aïllada, pel contrari la situació més habitual és manifestar diversos factors de risc vascular a la vegada, a més, normalment aquests factors estan relacionats. Actualment es proposa que la presència de factors de risc vascular de manera concomitant provoca la potenciació de l'efecte individual de cadascun d'ells. D'aquesta manera i per tal de optimitzar el tractament a les persones que pateixen factors de risc vasculars es recomana considerar el risc vascular total davant de cada cas (Mancia i cols., 2007).

El risc vascular global que pateix una persona es pot determinar fàcilment en els grups de pacients que ja han sofert prèviament un event vascular, en pacients que pateixen factors de risc vascular que comporten un alt risc per si mateixos (diabetis tipus I, diabetis tipus II) o en pacients amb factors de risc vascular presentats de manera conjunta, com és el cas de la Síndrome Metabòlica (SdMet). En tots aquests pacients es pot considerar que el risc vascular global és elevat i la intervenció és necessària (Mancia i cols., 2007; *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001*).

Per altra banda, s'han creat diferents mesures per estimar el risc total de patir un event cardiovascular, normalment aquestes mesures informen d'aquest risc respecte als següents 10 anys de vida del pacient. Entre els índex més àmpliament utilitzats en població europea trobem el *Framingham coronary risk profile* (Wilson i cols., 1998), el *Framingham stroke risk profile* (D'agostino i cols., 1994) i el Systematic COronary Risk Evaluation (*SCORE*) (Conroy i cols., 2003). Concretament, els últims anys a Catalunya s'ha generat un indicador equivalent al *Framingham Coronary risk profile*, dins l'estudi del Registre Gironí del Cor (REGICOR) (Marrugat i cols., 2003). Aquestes mesures permeten detectar el risc vascular en els subjectes, especialment en aquells casos que no es compleixen les condicions especificades en el paràgraf anterior, tot i que també ajuden a estimar el risc vascular global en aquests casos.

La influència dels factors de risc vascular en el sistema nerviós central (SNC) s'ha estudiat de diverses maneres, actualment, i en congruència amb les idees proposades en els anteriors paràgrafs, podrien classificar els treballs existents en: els estudis dels factors de risc vascular individuals, els estudis que avaluen la influència dels índex globals, i els estudis de conjunts de factors de risc vascular presentats de manera concomitant. Aquests últims treballs són els que recullen les evidències que existeixen fins al moment respecte a l'efecte de la SdMet sobre el SNC.

1.1.1 La definició de la Síndrome Metabòlica.

La SdMet ha estat definida com un conjunt de factors de risc vascular que inclou: obesitat, resistència a la insulina (RI), baix nivell de lipoproteïnes d'alta densitat (*high density lipoproteines HDL*), alt nivell de triglicèrids (TG) i hipertensió arterial (HTA). Encara que els mecanismes exactes del seu desenvolupament no han estat definits en la seva totalitat, la seva etiologia inclou factors genètics i factors ambientals modificables, com els hàbits alimentaris i la vida sedentària.

A començaments del segle XX, Kylin va descriure una síndrome que comportava hipertensió, hiperglicèmia i hiperuricèmia. Posteriorment, Vague (1940) va exposar que la distribució del greix abdominal podia influir en el desenvolupament de diabetis i altres patologies relacionades. Avogardo i Crepaldi en 1965 durant *l'European Association for Study of Diabetis Annual Meeting* (Alberti i cols., 2005) es van referir a una síndrome que implicava hipertensió, hiperglicèmia i obesitat. La definició de la síndrome va avançar amb la intervenció l'any 1988 de Reaven que va introduir el terme Síndrome X o Síndrome de resistència a la insulina (Reaven i cols., 1988). Posteriorment aquesta síndrome ha anat rebent altres noms: Cintura hipertrigliceridèmica (*hypertriglyceridemic waist*) (Lemieux i cols., 2000) *the Deadly Quartet* (Kaplan i cols., 1989), Síndrome dismetabòlica cardiovascular (Fagan i cols., 1998) o SdMet, en funció de l'especialitat mèdica que l'estudia.

La SdMet és el nom que rep majoritàriament en l'actualitat i els seus criteris diagnòstics han estat definits per diferents organitzacions. Les definicions proposades per aquestes organitzacions no difereixen en excés i mostren diferents posicions adoptades en relació a la causa predominant de la SdMet (Grundy i cols., 2005) (Taula 1).

La definició proposada per l'Organització Mundial de la Salut (l'OMS) l'any 1998 va destacar, com a criteri fonamental pel diagnòstic, la presència de resistència a la insulina. De la mateixa manera, un any més tard l'*European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR) va proposar el terme Síndrome de la resistència a la

insulina i va donar més importància a aquest símptoma. L'any 2001 la *National Cholesterol Education Program* Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) va generar uns criteris menys estrictes i més pràctics per a la prevenció i la pràctica clínica. Els criteris del NCEP ATP-III no exigien la presència d'un factor de risc concret. El diagnòstic és positiu en el cas de presentar 3 dels 5 factors de risc següents: obesitat, hipertrigliceridèmia, reducció dels nivells de colesterol HDL, hipertensió i nivells elevats de glucosa (resistència a la insulina o diabetis tipus II). L'any 2003 *l'American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) va proposar un híbrid entre els criteris del NCEP ATP-III i els de l'OMS exigint la resistència a la insulina per al diagnòstic de la SdMet. L'any 2005 *l'International Diabetes Foundation* (IDF) va destacar l'obesitat com a requisit fonamental pel diagnòstic. D'aquesta manera, per efectuar el diagnòstic es precisa l'obesitat i la presència de dos dels altres factors (Grundy i cols., 2004). El mateix any 2005, *the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement (AHA/NHLBI)* va considerar mantenir la definició del NCEP ATP-III exceptuant petites modificacions, aquests criteris eren més simples d'aplicar a la pràctica clínica i permetien evitar l'èmfasi en una única causa de la síndrome. Finalment, l'any 2007 *The international Consensus of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension* (ESC/ESH) torna a reformular els criteris proposats per NCEP ATP-III al 2001, canvia els llindars de la mesura de colesterol HDL per les dones i exclou el tractament per la hiperglucèmia o la diabetis dels criteris de la SdMet (Mancia i cols., 2007).

Actualment la majoria dels estudis en relació a la SdMet continuen utilitzant els criteris NCEP ATP-III (2001) o els NCEP ATP-III AHA/NHLBI (2005).

Taula 1. Criteris diagnòstics de la Síndrome Metabòlica segons les definicions proposades fins l'actualitat (adaptada de Grundy i cols., 2005)

	DEFINICIONS DE LA SÍNDROME METABÒLICA						
	OMS (1998)	EGIR (2001)	NCEP ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	NCEP ATP III AHA/NHLBI (2005)	ESC/ESH (2007)
Resistència a la insulina	TGA, GBA, DM-II o baixa sensibilitat a la insulina + 2 criteris següents	Insulina plasmàtica > pc 75 + 2 criteris següents	No 3 criteris següents	TGA,GBA + algun dels criteris següents	No	No 3 criteris següents	No 3 criteris següents
Pes corporal	Ràtio maluc-costella H > 0.90 D > 0.85 IMC >30 kg/m^2	CC H ≥ 94 cm D ≥ 80 cm	CC H ≥ 102 cm D ≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m^2	Augment de la CC (específic per població) + 2 criteris següents	CC H ≥ 102 cm D ≥ 88 cm	CC H ≥ 102 cm D ≥ 88 cm
Lípids	TG≥150mg/dL i/o HDL-C < 35 mg/dL H < 39 mg/dL D	TG≥150mg/dL i/o HDL-C < 39 mg/dL H o D	TG≥150mg/dL ---------- HDL-C < 50 mg/dL D < 40 mg/dL H	TG≥150mg/dL HDL-C < 50 mg/dL D < 40 mg/dL H	TG≥150mg/dL o TG Pm ---------- HDL-C o Pm < 50 mg/dL D < 40 mg/dL H	TG≥150mg/dL o TG Pm HDL-C o Pm < 50 mg/dL D < 40 mg/dL H	TG≥150mg/dL HDL-C < 46 mg/dL D < 40 mg/dL H
Pressió arterial	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg o HTA Pm	130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130 mmHg o ≥ 85 mmHg o PA Pm	≥130 mmHg o ≥ 85 mmHg o PA Pm	≥130 mmHg o ≥ 85 mmHg
Glucosa	TGA, GBA o DM-II	TGA o GBA (no diabetis)	>110 mg/dL (inclosa diabetis)	TGA o GBA (no diabetis)	>100 mg/dL (inclosa diabetis)	>100 mg/dL (inclosa diabetis)	>100 mg/dL
Altres	Microalbuminúria			Altres manifestacions de la resistencia a la insulina *			

OMS: Organització Mundial de la Salut. EGIR: *European Group for Study of Insulin Resistance*. NCEP ATP-III: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists*. IDF: *International Diabetes Foundation*. AHA/NHLBI: *American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. ESC/ESH: The *international Consensus of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. TGA: Tolerància a la glucosa alterada. GBA: Glucèmia basal alterada. DM-II: Diabetis Mellitus tipus II. Pc: percentil. H:Home. D:Dona. IMC:Índex de Massa Corporal. CC: Circumferència de la Cintura. TG: Triglicèrids. HDL-C: *High Density Lipoproteins* (Colesterol de Lipoproteïnes d'Alta Densitat). Pm: prescripció mèdica. HTA: Hipertensió Arterial. PA: Pressió Arterial. *: inclou història familiar de DM-II, síndrome d'ovaris poliquístics, estil de vida sedentari, edat avançada, i grup ètnic susceptible de DM-II.

1.1.2 Prevalença de la Síndrome Metabòlica.

La prevalença de la SdMet al món és elevada i incrementa progressivament, aquest increment està estretament relacionat amb el creixent envelliment de la població mundial. Revisions recents parlen d'afectació pandèmica de la SdMet ja que la seva presència oscil·la entre el 20% i el 30 % de la població mundial (Grundy i cols., 2008).

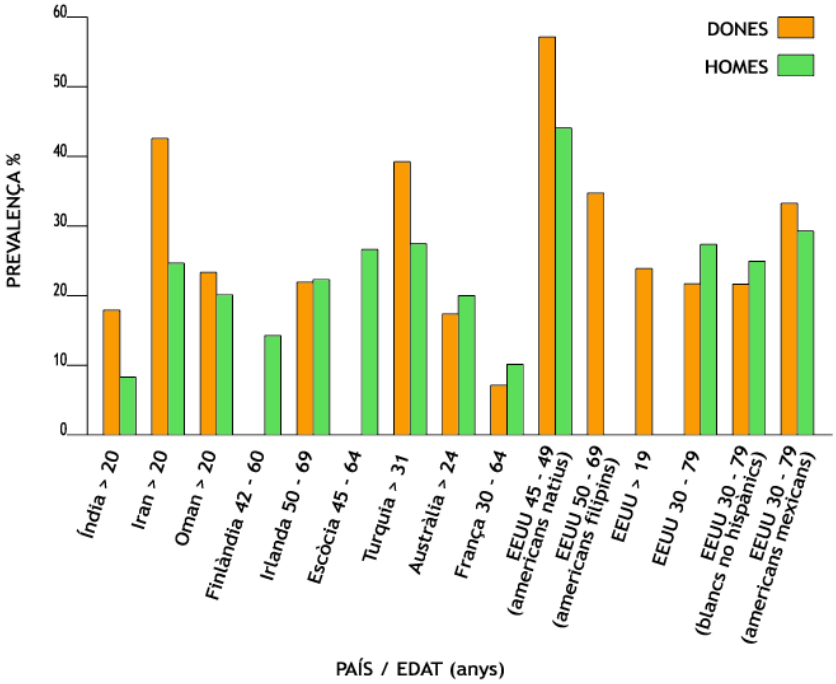


Figura 1. Prevalença de la Síndrome Metabòlica segons la definició NCEP ATP-III. Figura adaptada de Cameron i cols., 2004 (citat a Eckel i cols., 2005).

Als Estats Units, un 23,7% de la població més gran de 20 anys pateix la SdMet i el percentatge augmenta amb l'edat, arribant al 43,5% de la població de 60-69 anys (Ford i cols., 2002). A Europa aproximadament un 25% dels adults compleixen criteris de la SdMet tot i que aquestes xifres varien en funció del grup d'edat estudiat, la localització geogràfica o les característiques de la població estudiada, així com els criteris definitoris utilitzats per estudiar-la. Respecte als criteris

utilitzats, *the Diabetis Epidemiology: Colloborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) (Qiao i cols., 2006) va determinar la prevalença de la SdMet segons diverses definicions en cohorts europees. Els resultats obtinguts amb els criteris IDF, que oscil·laven entre el 27 i el 35,9% pels homes i el 19,7 i el 34,1% per les dones, són superiors als obtinguts amb els altres criteris. Aquest fet es deu a que la definició de l'IDF contempla un llindar inferior pel criteri de circumferència de la cintura.

A Espanya, alguns estudis reporten xifres de prevalença inferiors. Segons el registre MESYAS (Alegria i cols., 2005) la SdMet afecta a un 10,2% de la població treballadora espanyola. Aquesta xifra disminueix fins a arribar al 5,8% quan es controlen els factors d'edat i sexe, de fet s'ha observat una presència superior de la SdMet en homes menors de 60 anys. En altres estudis espanyols els resultats no ajustats són més elevats, al voltant del 20% de la població, i es continua observant una tendència a major presència de la SdMet associada a l'edat (Martínez-Candela i cols., 2006; Alvarez-Leon i cols., 2003; Martínez-Larrad i cols., 2005). En la línea d'aquests estudis, un treball recent (Martínez i cols., 2008) parla de xifres superiors, 24,6% (NCEP ATP-III) i 30,9% (IDF), acostant els percentatges de prevalença de la SdMet a Espanya als presentats per estudis amb població americana. Els factors demogràfics i d'estil de vida s'han relacionat amb la prevalença superior de la SdMet, éssent els més significatius: el sexe masculí, la vellesa, un baix nivell educatiu i la inactivitat física.

L'estudi poblacional per la prevenció del risc d'ictus a Espanya (PREV-ICTUS) va informar de l'afectació de la SdMet específicament a la població major de 60 anys (Llisterri i cols., 2009). Els autors van obtenir resultats superiors (39,9%) als descrits per la població general i els resultats eren més elevats per les dones (45,2%) que pels homes (33,8%). La SdMet es va relacionar amb menys edat, més Índex de Massa Corporal (IMC), valors superiors de PAS i PAD i major presència d' HTA i diabetis.

L'experiència clínica mostra que els homes tenen complicacions cardiovasculars en edats més primerenques, mentre que les dones experimenten aquestes alteracions anys més tard o associades a la menopausa, per altra banda durant els últims anys de vida el pes corporal disminueix. Per aquests motius, és raonable observar un argument de la SdMet associada al sexe femení i a una edat inferior durant la vellesa, contràriament a les tendències informades pels estudis de població general.

1.1.3 Patofisiologia de la Síndrome Metabòlica.

L'evolució ens ha permès que siguem individus capaços de fer un gran estalvi d'energia i una abundant reserva de greixos. Paradòxicament, una gran part dels éssers humans viuen en un ambient d'excés d'ingesta i mínim consum de les seves reserves. Aquest ambient tòxic és un excel·lent medi de cultiu per les alteracions metabòliques, com l'obesitat i la resistència a la insulina. Aquestes dues situacions, que es troben habitualment interconnectades, han estat proposades com hipòtesis fisiopatogèniques pel desenvolupament de la SdMet. Totes dues s'han relacionat amb estats d'oxitoxicitat, lipotoxicitat i inflamació que condueixen a les manifestacions patològiques de la SdMet.

1.1.3.1 L'obesitat abdominal i els adipòcits.

L'obesitat abdominal que defineix la SdMet és deguda a l'expansió de l'adipositat visceral. L'adipositat visceral secreta varietat d'hormones i substàncies d'estructura similar a les hormones anomenades adipocitocines. La SdMet afecta la funció endocrina dels adipòcits i n'altera la seva funcionalitat (Ritchie i cols., 2007).

Entre les adipocitocines més importants hi trobem l'adiponectina, el factor de necrosi tumoral alfa (TNF-alfa), la interleuquina 6 (IL-6) i la leptina. (Figura 2. Número 2).

L'adinopectina és una citocina antiinflamatòria que disminueix la producció de glucosa inhibint la gluconeogènesis. Contràriament, el TNF i l'IL6 són substàncies proinflamatòries i estan relacionades amb la generació d'un ambient d'inflamació crònica que pot arribar a produir danys endotelials. La leptina actua com a senyal química enviada des del teixit adipós al cervell per controlar la ingesta de menjar i el metabolisme energètic. El seu paper principal és reduir l'acumulació d'àcids grassos a les cèl·lules que no poden utilitzar-los d'una forma segura. Quan hi ha un excés de greix acumulat, s'incrementa la síntesi de leptina i s'envien senyals a l'hipotàlem per inhibir la ingesta reduint l'apetit i augmentant la despesa energètica.

Un increment de la leptina pot causar, de forma compensatòria, resistència a la leptina. L'acció de la leptina està interconnectada amb l'acció de la insulina i sense leptina hi ha una tendència a que les persones esdevinguin resistents a la insulina (Figura 2. Número 3) (Mendelson 2008).

1.1.3.2 La insulina i la resistència a la insulina.

La insulina és secretada per les cèl·lules beta del pàncrees després de la ingesta. Molts nutrients poden estimular la seva generació però el més important és la glucosa. La insulina atura la generació de glucosa per part del fetge, produïda a partir de la gluconeogènesi, i el prepara per utilitzar la glucosa ingerida i emmagatzemar-la en forma de glicogen. La insulina també estimula el fetge per sintetitzar triglicèrids i empaquetar-los formant part de les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL *very low density lipoproteins)* que els transporten cap als adipòcits. La insulina també actua sobre el múscul i el teixit adipós. L'objectiu principal de la insulina als hepatòcits, als miòcits i als adipòcits és incrementar l'adquisició i consum de glucosa i emmagatzemar calories per a ús futur. Aquesta reserva permet disminuir els nivells de glucosa postprandrial.

La resistència a la insulina es defineix com una condició en la que es necessita molta quantitat d'insulina per poder mantenir els nivells normals de glucosa en

sang. Cada individu pot desenvolupar major o menor grau de resistència a la insulina. L'estat de resistència a la insulina no implica necessàriament un estat d'intolerància a la glucosa. El fet de desenvolupar una intolerància a la glucosa dependrà de la correcta funcionalitat del pàncrees. Quan el pàncrees no pot abastir la insulina suficient per poder assolir els nivells adequats de glucosa, es desenvolupa la diabetis mellitus tipus II (DM-II). En el cas de la SdMet, l'organisme pateix d'insensibilitat a la insulina, el pàncrees ha de produir grans quantitats d'insulina per intentar suplir-la, tot produint hiperinsulinèmia compensatòria. Aquesta insensibilitat comportarà una sèrie d'alteracions sobre les funcions normals de la insulina. (Figura 2. Numero 4) (Mendelson 2008).

1.1.3.3 La resistència a la insulina i els adipòcits resistents.

L'efecte de la insulina sobre els adipòcits incrementa el consum de la glucosa i millora la seva capacitat d'emmagatzemar greix procedent de la dieta, via els quilomicrons o les VLDL del fetge. Als adipòcits la insulina millora la síntesi de TG a partir dels àcids grassos mentre inhibeix la funció de *la lipasa sensible a hormones (LSH)* que normalment hidrolitza els TG. La LSH permet lliurar àcids grassos lliures a la sang que podran ser utilitzats com a energia entre àpats. Per tant, si el funcionament de la insulina sobre els adipòcits és incorrecte, no s'inhibeix la LSH i es produeix un increment d'àcids grassos lliures al torrent sanguini. (Figura 2. numeros 5-6).

Un increment de greix a la sang comportarà un excés de greix en algunes cèl·lules. La SdMet està relacionada amb l'ús incorrecte d'aquest greix, provocant lipotoxicitat.

Els adipòcits prevenen la SdMet al secretar adipocitocines, ja que aquestes ajuden a les altres cèl·lules a gestionar el greix i a mantenir la sensibilitat a la insulina. Si els adipòcits estan sobresaturats de greix s'altera la disponibilitat de les adipocitocines, produeixen menys adiponectina (el descens d'aquesta produeix resistència a la insulina), sobreprodueixen leptina (produint resistència a la

leptina) i generen citocines inflamatòries que predisposen un ambient d'inflamació crònica. (Figura 2. Numeros 2 i 13).

L'acumulació d'àcids grassos a les cèl·lules musculars comporta la producció d'un tipus de substàncies tòxiques anomenades ceramides. Les ceramides interfereixen en els processos de senyalització intracel·lular de la insulina, a més estimulen la producció de mediadors inflamatoris, substàncies que interfereixen en el consum de glucosa estimulat per la insulina (Figura 2. Numeros 2 i 3). Això comportarà un increment de la glucosa que no serà consumida pels músculs i per tant hiperinsulinèmia i en alguns subjectes hiperglucèmia (Figura 2. Numero 4), comportant glucotoxicitat (Mendelson 2008).

1.1.3.4 La dislipèmia.

La insulina en estat de sacietat ajuda a que es consumeixi la glucosa i es potencïi l'emmagatzematge de greixos, per tant s'estimula la glicogènesis i la lipogènesis, inhibint la gluconeogènesis i la glicòlisi. Tot i així, la insulina que normalment potencia la lipogènesi realitza un efecte contrari respecte als TG i inhibeix la síntesi de lipoproteïnes que composen les VLDL, aquesta funció permet reduir el nivell de TG a la sang.

En un estat d'hiperinsulinèmia i en presència d'adipòcits resistents es produirà una gran quantitat d'àcids grassos lliures al torrent sanguini que viatjaran directament cap al fetge. El fetge ha de gestionar un increment de greixos oxidant-los i convertint-los en VLDL. Si el fetge no és capaç d'inhibir la lipogènesi amb l'ajuda de la insulina es provocarà un excés de TG en sang, i per tant l'hipertrigliceridèmia (Figura 2. Numero 6) (Mendelson 2008).

La SdMet es caracteritza per un perfil lipídic aterogènic que inclou a més de la hipertrigliceridèmia, una disminució del colesterol HDL (Figura 2. Numeros 7-8). El colesterol HDL és una lipoproteïna que neteja la sang del colesterol lliure i el retira de les artèries per transportar-lo cap al fetge i excretar-lo, realitzant un paper

antiaterogènic. Diversos mecanismes poden explicar la disminució del colesterol HDL de la sang dels pacients amb SdMet. Entre ells l'efecte de la lipasa hepàtica que augmenta el catabolisme del colesterol HDL generant partícules més petites d'aquestes lipoproteïnes. Aquestes partícules són més fàcils d'eliminar de la circulació, causant una disminució de la seva disponibilitat (Van Gaal i cols., 2006; Laclaustra Gimeno i cols., 2005; Lusis i cols., 2008).

1.1.3.5 La hipertensió.

S'han proposat diversos mecanismes pels quals la hiperinsulinèmia produeix elevació de la pressió arterial: l'augment de la reabsorció renal del sodi, el increment de l'activitat nerviosa simpàtica, les modificacions del transport iònic de la membrana cel·lular i la hiperplàsia de les cèl·lules del múscul llis de la paret vascular (Laclaustra Gimeno i cols., 2005) (Figura 2. Numero 9).

Una de les alteracions de l'endoteli observades a la SdMet és el declivi de la producció i l'activitat d'òxid nítric (*oxide nitric* NO). Aquest normalment actua com a dilatador arterial, relaxa els músculs, incrementa el reg sanguini i disminueix la pressió sanguínia.

La dimetilarginina asimètrica (*Asymmetric dimethylarginine* ADMA) i la dimetilarginina simètrica (*Symmetric Dimethylarginine* SDMA) són substàncies naturals de l'organisme que es generen durant el procés de proteòlisi. SDMA és una substància relativament benigna per l'organisme i l'ADMA és un inhibidor de la síntesi de NO. Tot i que les raons no són clares, l'ADMA sèrica es troba elevada a la SdMet, disminuint els nivells de NO i alterant la seva funcionalitat (Mendelson 2008). Aquesta substància també es troba elevada en pacients amb malaltia d'Alzheimer, depressió major i esquizofrènia, malalties altament relacionades amb la SdMet (Selley i cols., 2003; Selley i cols., 2004; Das i cols., 1996).

Tot sembla apuntar al fet que la resistència a la insulina deteriora la funció endotelial i que és aquesta alteració la que condueix a la HTA (Figura 2. Número

9). La disfunció de l'endoteli provoca varietat de problemes afegits a la hipertensió com l'arteriosclerosi, la trombosi, la inflamació, l'infart de miocardi o l'accident vascular cerebral, tots ells relacionats amb la SdMet (Figura 2. Número 11).

1.1.3.6 Oxitoxicitat, lipotoxicitat i inflamació.

Els tres principals processos patològics que s'han relacionat amb la SdMet són: l'oxitoxicitat, la lipotoxicitat i la glucotoxicitat.

1.1.3.6.1 Oxitoxicitat.

A la SdMet es dona una oxidació anormal per un estat d'hiperglucèmia. Quan existeix un excés de glucosa, hi ha massa energia disponible, i el mitocondri pot perdre el control de productes perillosos derivats del procés d'oxidació (Figura 2 Numeros 12-14). Entre els més perillosos trobem els radicals lliures de l'oxigen que són àtoms d'oxigen que contenen un electró extra. En una situació normal la superòxid dismutasa permet transformar el radical d'oxigen en peròxid d'hidrogen, però quan hi ha un excés de glucosa en sang aquest procés es descompensa, comportant que els radicals lliures afectin a les cèl·lules properes i danyin la seva estructura. El cervell també pot estar afectat per l'estrès oxidatiu fet pel qual es relaciona la SdMet amb major probabilitat de demència i d'altres malalties degeneratives (Mendelson 2008).

1.1.3.6.2 La lipotoxicitat.

La primera causa per la que el greix és tòxic és perquè aquest greix s'acumula en teixits que no estan preparats per poder-lo tolerar adequadament. Això és degut a la resistència a la leptina, la falta d'adiponectina, l'excés de greixos saturats a la dieta, i la creixent incapacitat de la insulina per inhibir l'activitat de la LSH dels adipòcits mentre hi ha una contínua estimulació de lipogènesis al fetge.

La lipotoxicitat es dona tant per motius relacionats amb processos oxidatius com per processos no oxidatius. En un context d'estrès oxidatiu els teixits estan exposats a nivells relativament alts de radicals lliures reactius. Els lípids són particularment vulnerables a l'oxidació per part d'aquestes elements reactius i el resultats és la peroxidació dels lípids. Aquesta darrera estimula la inflamació i participa a la patogènesi de l'aterosclerosi (Figura 2. Numeros 7-8).

La lipotoxicitat a la SdMet es veu relacionada també amb processos no oxidatius. Quan els teixits estan sobrecarregats de greix, els processos d'oxidació se saturen, el producte d'aquest estat és la generació de ceramides, que provoquen una cascada de senyals inflamatoris i la producció de peroxinitrits altament reactius que en algunes cèl·lules poden causar apoptosi (Figura 2. Numero 13) (Mendelson 2008).

1.1.3.6.3 La inflamació.

El sistema inflamatori manté en equilibri els perjudicis i beneficis que causa a l'organisme. El dany en un teixit comporta la secreció d'àcid araquidònic per les cèl·lules. Aquest àcid es ràpidament transformat en postglandines o leucotriens que són substàncies inflamatòries que permeten coagular la sang i lluitar contra les infeccions. Aquest sistema llença un senyal als macròfags que intervindran a la zona (Mendelson 2008).

A la SdMet aquest equilibri es trenca, la hiperinsulinèmia compensatòria produeix alteració dels sistemes inflamatoris i s'experimenta un estat proinflamatori crònic, els senyals d'alarma al sistema inflamatori són activats per les cèl·lules de greix sobresaturades, per les proteïnes danyades per un excés de glucosa als fluids i pels productes dels processos oxidatius (Dandona i cols., 2005). Els indicis de desequilibri del sistema inflamatori també s'observen al líquid cefaloraquidi tot indicant la seva influència sobre el cervell (Figura 2. Números 14-15).

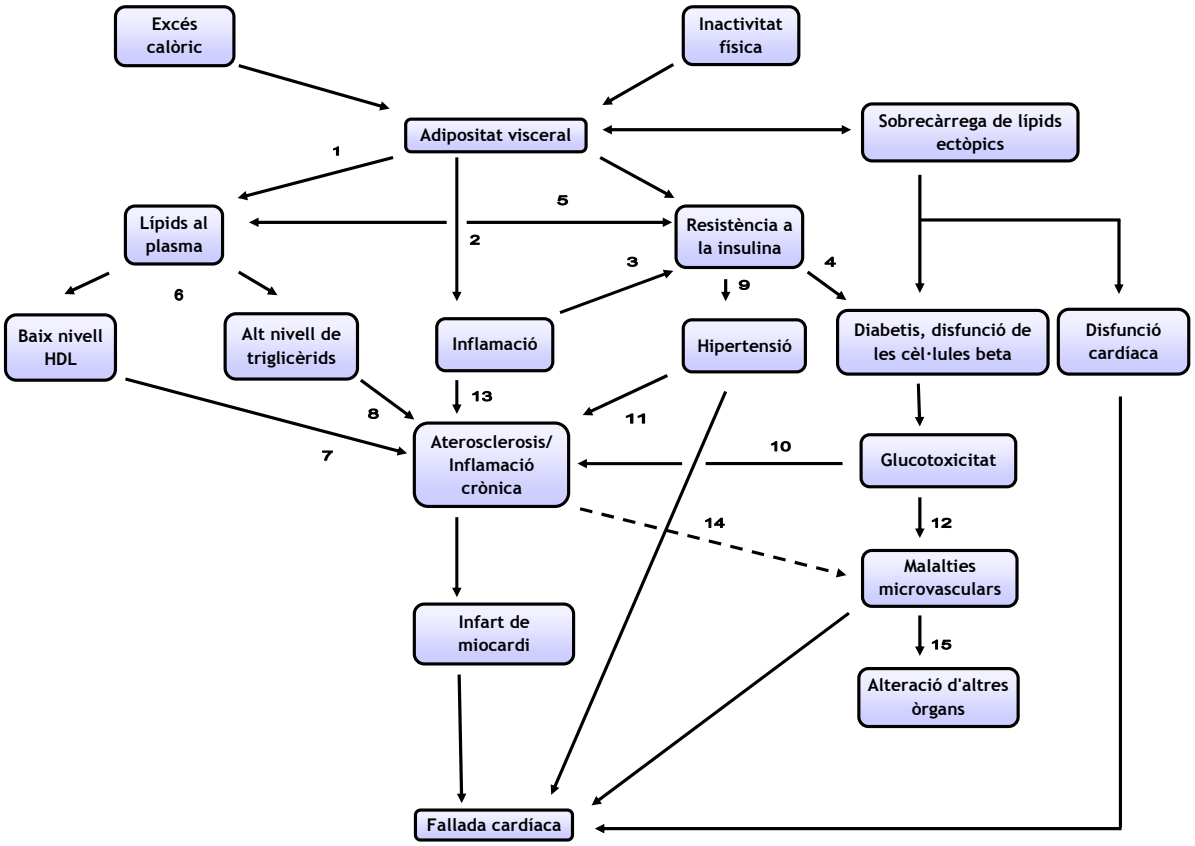


Figura 2. Interacció dels factors implicats en els mecanismes fisiopatològics de la Síndrome Metabòlica. Figura adaptada de Lusis i cols., 2008.

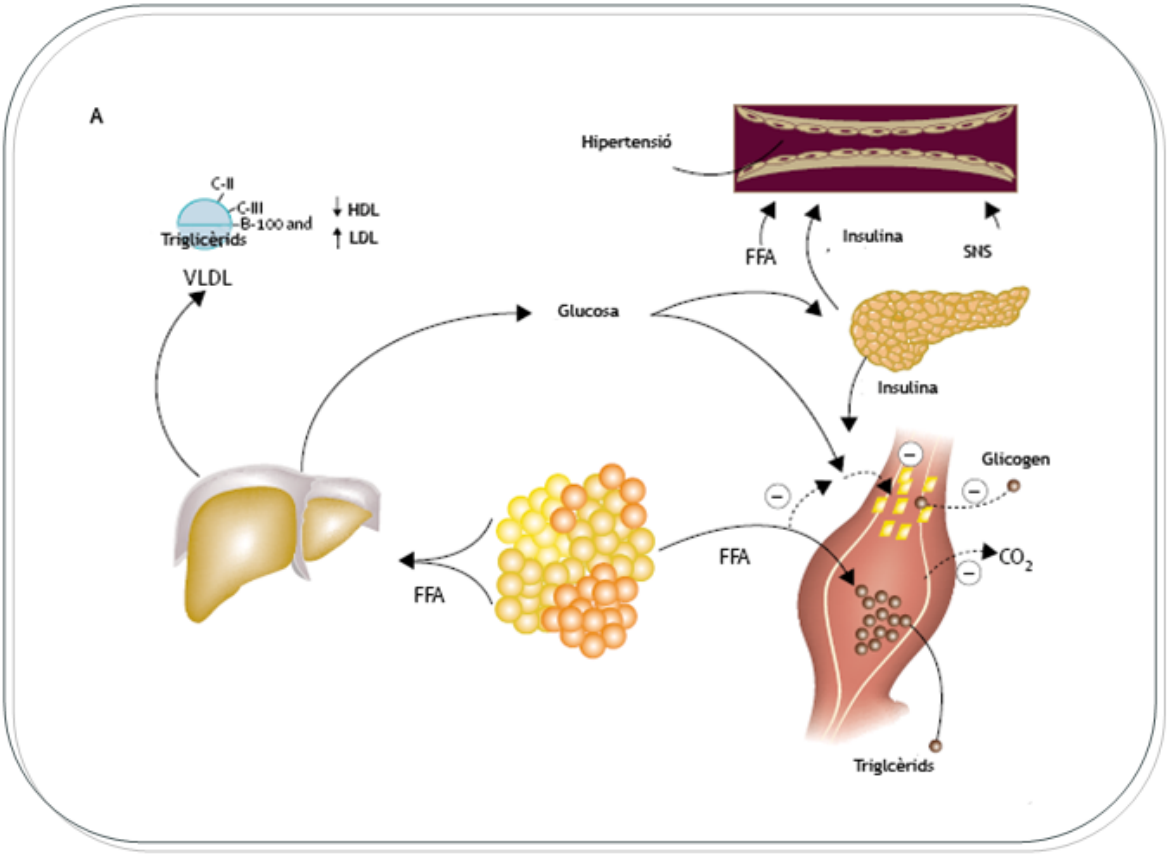


Figura 3 A. Patofisiologia de la Síndrome Metabòlica (I).

L'expansió de teixit adipós comporta que s'alliberin àcids grassos lliures (*Free fatty acids.* FFA). Al fetge els FFA produeixen una increment de glucosa, TG i secreció de VLDL. Les alteracions lipídiques associades a aquest fet inclouen reducció del colesterol HDL i increment de les lipoproteïnes de baixa densitat (*low density lipoproteines*. LDL). Els FFA també redueixen la sensibilitat de la insulina al teixit muscular inhibint l'entrada de glucosa mediada per l'insulina. Com a dèficits associats es troben la reducció de glucosa que es transforma a glicogen i l'increment de TG. L'increment de la glucosa lliure i l'increment de insulina secretada pel pàncrees, en certa manera deguda a l'increment de FFA, provoca la hiperinsulinèmia. La hiperinsulinèmia pot comportar un increment de la reabsorció del sodi i un increment de l'activitat del sistema nervios simpàtic (SNS) i contribuir així a la hipertensió.

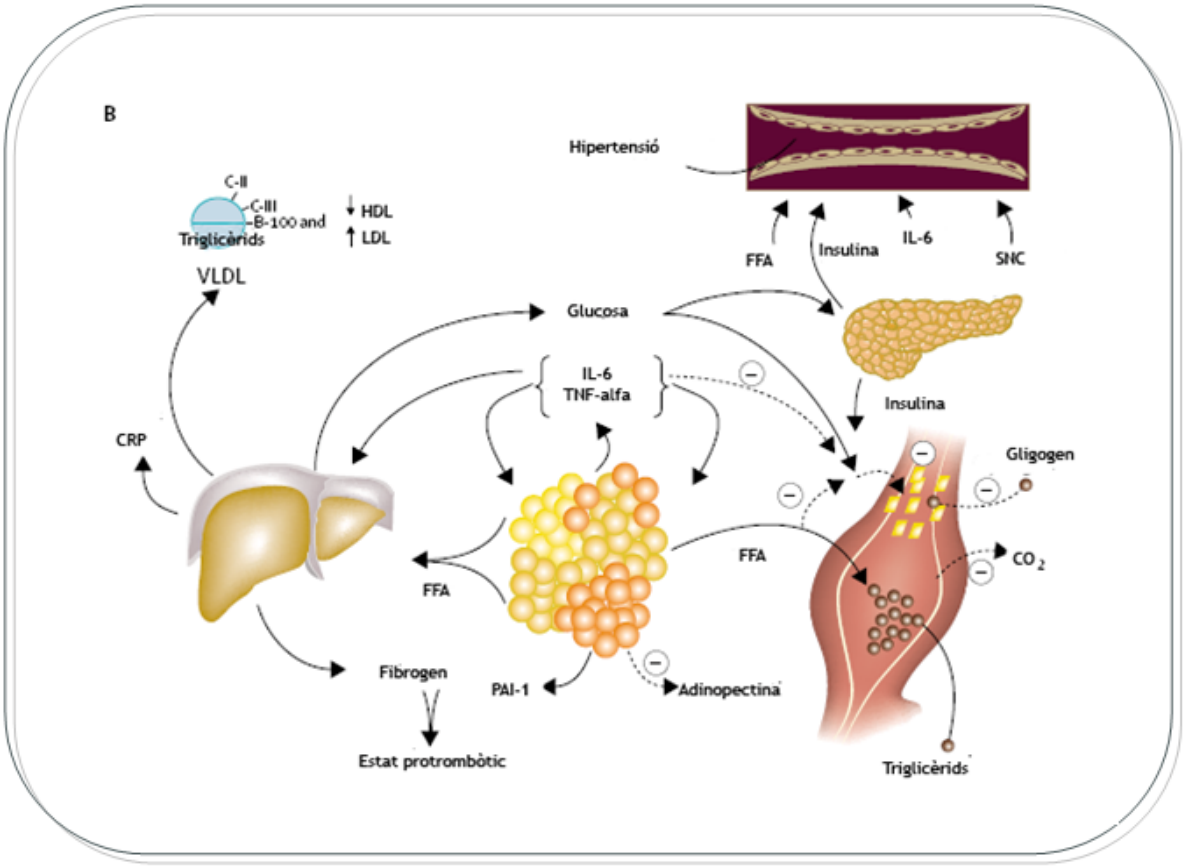


Figura 3 B. Patofisiologia de la SdMet (II).

Efecte de l'estat proinflamatori al circuit descrit a la figura A. Varietat de cèl·lules del teixit adipós secreten substàncies inflamatòries (IL-6 TNF-alfa) que comporten més resistència a la insulina i fenòmens de lipolisi del teixit adipós produint un augment dels FFA. L'increment de citocines al torrent sanguini pot provocar un increment de la producció de glucosa hepàtica, la generació de VLDL al fetge i resistència a la insulina als músculs. Les citocines i els FFA comporten la producció de fibrinogen i *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1) per part del fetge que complementa la producció de PAI-1 per part del teixit adipós, l'augment d'aquestes substàncies porten a experimentar un estat protrombòtic (figura adaptada de Eckel i cols., 2005).

1.2 Envelliment i patologia cerebrovascular.

1.2.1 Envelliment normal.

L'envelliment s'associa a un seguit de processos cel·lulars (Mattson i cols., 2006) que provoquen una afectació del SNC, com a conseqüència d'aquests processos s'han descrit unes característiques estructurals i funcionals del SNC associades a l'edat.

1.2.1.1 Patologia cerebrovascular durant l'envelliment.

Durant l'envelliment es produeixen canvis al sistema cerebrovascular, entre les manifestacions més característiques hi trobem: l'afectació estructural de la microvasculatura cerebral, les taxes inferiors de glucosa i oxigen cerebral, i la disminució del flux sanguini cerebral (FSC).

La disminució del FSC durant l'envelliment ha estat associada a l'afectació de la capacitat vasoreguladora del sistema cerebrovascular, així doncs es dona un augment de la resposta de vasoconstricció i una disminució de mecanismes vasodilatadors compensatoris. Per altra banda, la disminució del metabolisme cerebral de l'oxigen i de la glucosa s'ha relacionat amb el compromís estructural de la microvasculatura cerebral (per revisió Farkas i cols., 2001).

Diverses variables lligades a l'envelliment, entre elles la presència de factors de risc vascular, poden iniciar un increment de la presència de molècules tòxiques a la circulació sanguínia, l'activació de mecanismes inflamatoris, i l'inici de la disfunció endotelial potenciant el procés arterioscleròtic. Aquesta disfunció endotelial fa que l'endoteli augmenti la seva adhesivitat i alteri la seva permeabilitat. Com a conseqüència d'aquests fenòmens es produeix una reacció anòmala de la vasoconstricció dels vasos, comportant una resistència major dels vasos per suplir el FSC.

Les unitats neurovasculars són grups de cèl·lules formats per neurones, astròcits, cèl·lules musculars i cèl·lules endotelials. Aquestes unitats funcionen conjuntament per generar, coordinar i transmetre els senyals moleculars subjacents als canvis en el FSC. Les unitats neurovasculars garanteixen el flux sanguini cerebral i mantenen l'homeòstasi del microambient cerebral però la seva funció es pot veure afectada en un ambient tòxic (Iadecola i cols., 2004). Si gradualment es produeix un decrement del FSC cap a la xarxa de petits vasos, es potencien processos d'alteració metabòlica i la pèrdua d'integritat estructural. Estudis post-mortem mostren com la patologia cerebrovascular de petit vas incrementa amb l'edat, la membrana dels petits vasos s'altera, i aquesta degeneració ultraestructural correlaciona tant amb l'existència de lesions de substància blanca (SB) cerebral com amb l'aterosclerosi perifèrica (Farkas i cols., 2006).

Els capil·lars cerebrals són la base estructural crucial per executar la funció de la barrera hematoencefàlica (BHE) que garanteix el pas de nutrients cap a les cèl·lules del SNC i en limita el pas de substàncies tòxiques (Cecchelli i cols., 2007). El volum de capil·lars sanguinis i l'àrea de superfície de la BHE difereix entre les regions del cervell. Aquestes variacions podrien ser atribuïdes al nombre de capil·lars per unitat de teixit cerebral, d'aquesta manera s'ha descrit que la densitat de capil·lars és més gran a la SG que a la SB cerebral. Uns altres elements importants pel correcte funcionament de la BHE són els astròcits que formen part de les unitats neurovasculars. Aquestes cèl·lules estan implicades en la regulació del senyal gliovascular, la regulació de la permeabilitat de l'aigua del cervell, en processos metabòlics de la neurona i en la funció sinàptica. Recentment el calci astrocític s'ha relacionat amb la funció microvascular i la regulació del FSC. Aquesta funció reguladora ha estat descrita amb independència de l'activitat sinàptica. Aquest fet destaca el paper dels astròcits en la regulació de l'activitat cerebrovascular i la seva influència en la patologia vascular cerebral (Iadecola i cols., 2007). En síntesi, tant el paper estructural dels capil·lars com el paper funcional dels astròcits s'han relacionat amb l'alteració de la funció de la BHE. En el moment que hi ha un dèficit de l'aportació de nutrients i un accés de

substàncies tòxiques a través de la BHE es produeix un compromís metabòlic a les cèl·lules. Com a conseqüència s'inicien processos moleculars que comporten la disfunció cel·lular al SNC (Farkas i cols., 2001 i Cecchelli i cols., 2007).

S'han descrits diversos processos que afecten a nivell molecular el SNC durant l'envelliment normal: l'estrès oxidatiu, la sobrereacció dels receptors del glutamat, la insuficiència de factors tròfics, l'alteració de l'ADN i l'acumulació de proteïnes són fenòmens que potencien mecanismes apoptòtics a les cèl·lules del SNC. La susceptibilitat al dany de les cèl·lules del SNC és diferent en funció de les seves característiques físiques i moleculars. Les neurones amb prolongacions axonals i dendrítiques llargues són més sensibles a aquests processos de l'envelliment. Les neurones amb axons altament mielinitzats requereixen més aportació energètica, depenen del transport axonal i de factors tròfics per a realitzar les seves funcions, les seves superfícies cel·lulars són més grans, i per tant són més susceptibles als efectes dels elements tòxics (Mattson i cols., 2006 per revisió). Els canvis experimentats a l'entorn de les neurones, incloent-hi els astròcits, els oligodendròcits, la microglia i les cèl·lules vasculars influeixen en els processos de dany neuronal. L'afectació crònica de les cèl·lules del SNC pot produir un estat de disfunció neuronal que comporti dèficits cognitius i conductuals, així com les alteracions cerebrals típicament descrites durant l'envelliment (Farkas i cols., 2001).

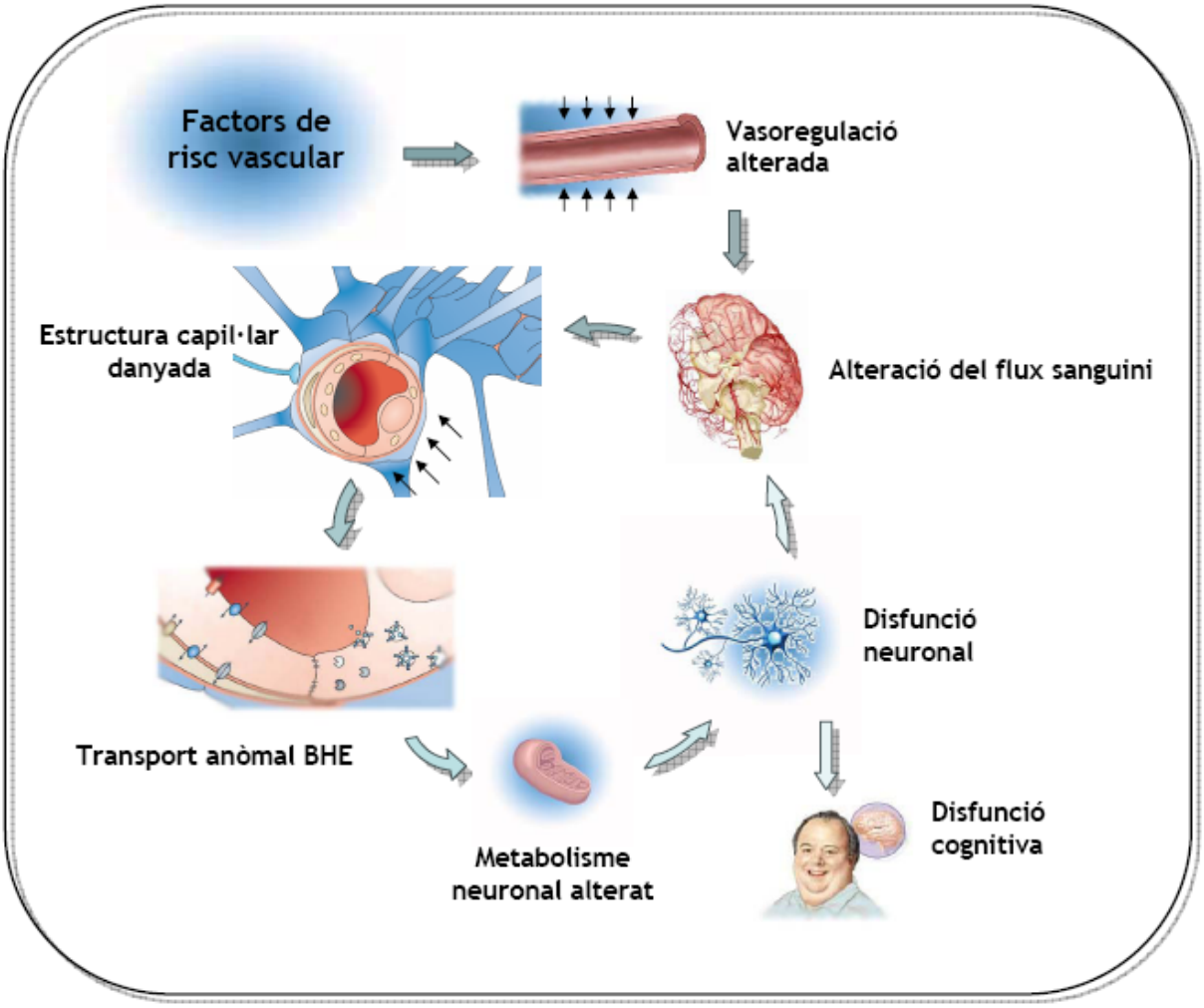


Figura 4. Esquema dels canvis produïts al sistema cerebrovascular durant l'envelliment. Figura adaptada de Farkas i cols., 2001.

1.2.1.2. Característiques neuroanatòmiques de l'envelliment normal.

Al llarg dels anys els estudis postmortem de l'envelliment cerebral han demostrat diferències neuroanatòmiques com la pèrdua de pes i volum cerebral, la dilatació dels ventricles i l'expansió dels solcs cerebrals. Un altre canvi relacionat amb l'envelliment normal és la pèrdua de connectivitat cerebral per afectació de les fibres de SB (per revisió Raz i cols., 2006). Els canvis en el volum cerebral associats a l'edat semblen ser deguts a una pèrdua de la densitat sinàptica, i no tant a la mort neuronal (Terry i cols., 2001).

Els estudis de volumetria cerebral amb ressonancia magnètica (RM) permeten evidenciar diferències regionals respecte a l'afectació neuroanatòmica associada a l'edat. Els canvis volumètrics que afecten a la substància grisa (SG) del còrtex prefrontal són els més importants durant l'etapa adulta i l'envelliment (Raz i cols., 1997). S'observa una major reducció del volum del còrtex prefrontal, seguida per una menor afectació de les estructures temporals i una gairebé inexistent afectació del còrtex occipital relacionada amb l'edat (Raz i cols., 2004). Estudis amb la tècnica *Voxel-Based Morphometry (VBM)* corroboren els resultats dels estudis volumètrics, mostrant un declivi general de la SG i una afectació específica al solc del cíngul, la insula i el parietal superior. A més aquests estudis troben un increment del volum de líquid cefaloraquidi i una relativa preservació de les estructures temporals (amígdala, hipocamp i còrtex entorrinal) (Good i cols., 2001).

Per altra banda, estudis transversals i longitudinals han descrit canvis de volum de l'hipocamp i l'escorça entorrinal, mostrant un decrement d'aquestes estructures associat a l'edat. Tot i així, la pèrdua de volum de les estructures temporals medials durant la vida és inferior que en el còrtex prefrontal (Raz i cols., 2006 per revisió). L'afectació de les estructures temporals medials ha estat associada a l'envelliment sa però ha estat més àmpliament relacionada amb l'envelliment patològic, sobretot a la presència de malaltia d'Alzheimer (MA). Les diferències de volum a l'àrea CA1 del hipocamp i a l'escorça entorrinal han estat relacionades

amb processos patològics, mentre que les diferències al girus dentat i al *subículum* s'han vinculat a l'envelliment normal (Small i cols., 2002).

Per últim, estudis de VBM conclouen que la SB global no experimenta un declivi associat a l'edat, però que àrees determinades del cervell mostren una pèrdua accelerada de SB relacionada amb l'envelliment. El volum de la SB del lòbul frontal, la radiació òptica, la càpsula interna està relacionat amb l'edat (Good i cols., 2001). Estudis longitudinals mostren el increment d'hiperintensitats de substància blanca (HSB) associades a l'envelliment normal (Schmidt i cols., 2003), aquestes lesions han estat relacionades amb les alteracions cognitives durant la vellesa, especialment per afectació dels circuits fronto-subcorticals (Nordahl i cols., 2006). Les HSB profundes estan distribuïdes pels dos hemisferis amb major afectació de la SB frontal i periventricular, i en especial al territori d'irrigació de les artèries lenticuloestriades (Wen i cols., 2004). Les HSB no apareixen únicament durant la vellesa sinó que han estat també descrites en adults de mitjana edat (Wen i cols., 2009).

Actualment, les noves tècniques de RM, com la *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), permeten mesurar amb precisió les alteracions microestructurals de la SB. Aquesta tècnica s'ha utilitzat per l'estudi de diferents patologies, així com per l'estudi de les fases de desenvolupament cerebral i l'envelliment. La DTI és sensible a les característiques de la difusió de l'aigua; la difusió reflecteix la mobilitat de l'aigua (moviment brownià) en el teixit. La tècnica de DTI es basa en el fet que la difusió de l'aigua a la SB és anisotròpica. Aquesta anisotropia es pot representar com un el·lipsoide que reflecteix la difusió de l'aigua en paral·lel o perpendicular a les fibres neurals (Figura 5-6). Aquesta tècnica permet obtenir diferents paràmetres (Figura 7), entre ells els índex d'anisotropia fraccional (*Fractional Anisotropy* FA) i el coeficient d'anisotropia aparent (*Apparent Diffusion Coefficient* ADC) (Salat i cols., 2009). Aquests dos indicadors de dany microestructural informen respectivament del valor de la direccionalitat i la integritat dels feixos de SB i de la magnitud de difusivitat de les molècules d'aigua en un teixit determinat (Mori i cols., 2006).

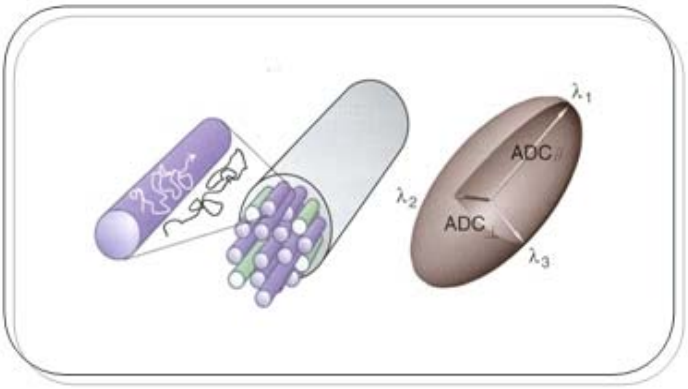


Figura 5. Representació el·lipsoïdal que mostra la difusió de l'aigua a les fibres neurals.

La difusió en paral·lel (difusivitat axial, ADC //, λ_1) i la difusió en perpendicular (difusivitat radial, ADC I, λ_2 i λ_3). Figura adaptada de Beaulieu (2009).

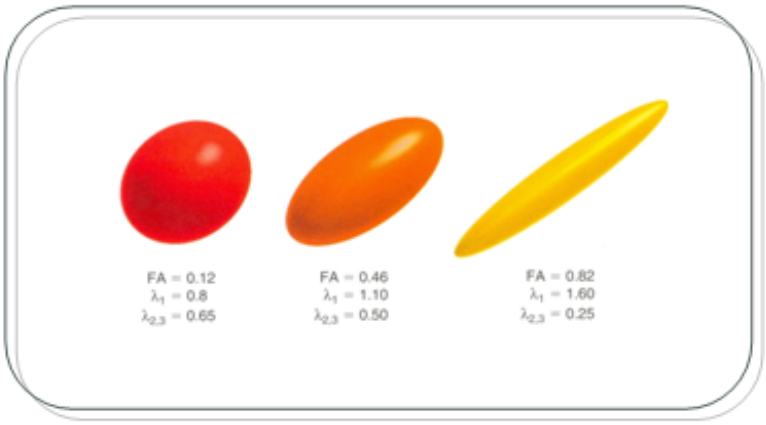


Figura 6. Exemples de tres representacions el·lipsoïdals de difusivitat.

Les tres representacions el·lipsoïdals tenen el mateix valor de difusivitat mitjana (0.7×10^{-3} mm^2/s). Es pot observar el canvi (d'esquerra a dreta) en el valor d'FA. Passant d'um valor pràcticament isotròpic (baix valor d'FA) a um valor anisotròpic (alt valor d'FA). Figura adaptada de Beaulieu (2009).

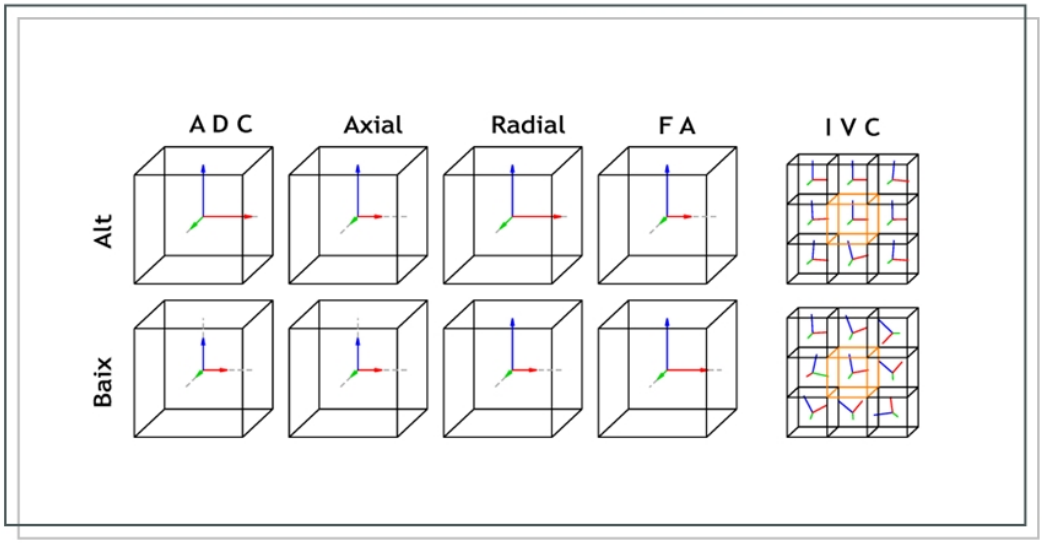


Figura 7. Representació gràfica d'índex que es poden obtenir a partir de la tècnica DTI.

Cada cub representa un únic *voxel,* les fletxes blaves, vermelles i verdes representen el primer, segon i tercer vector (*eigenvector)* dels tensor de difusió respectivament. El grau de difusió de cada *vector (eigenvalue de cada eigenvector)* es representa per la longitud de cada fletxa. Un valor alt d' ADC es troba principalment en àrees amb una difusió global molt alta, al marge de la direcció. Una difusió axial elevada es localitza a regions amb una difusió elevada respecte a la direcció primària de la difusió, independentment de la difusió en les altres direccions. Una difusió radial elevada es troba en regions on les direccions no primàries tenen una difusió important, independentment de la difusió de la direcció primària. Un valor elevat d'FA s'observa en regions on la direcció està fortament restringida a una única direcció primària. Un valor elevat de la coherencia intravoxel (IVC) es dona en regions on la difusió de la direcció primària és similar entre el voxel estudiat i els seus veïns. Figura adaptada de Salat i cols., (2009).

Les noves tècniques de DTI mostren canvis de la SB associats a l'edat, i aporten evidències de l'afectació predominant al lòbul frontal. Aquests canvis no estan necessàriament vinculats a una pèrdua de volum total de SB, són equivalents en homes i dones, i semblen comportar una davallada lineal de la integritat de la SB a partir de l'edat adulta (Sullivan i cols., 2006 per revisió).

Els estudis de DTI han proposat un patró de deteriorament lligat a l'edat que segueix un gradient anteroposterior, amb canvis de la microestructura de la SB més prominents al lòbul frontal i al parietal, i amb menor afectació al lòbul occipital i a la SB posterior (Salat i cols., 2009). Aquest patró anteroposterior ha estat repetidament demostrat al cos callós (Pfefferbaum i col., 2000; Abe i cols., 2002; Salat i cols., 2005; Ota i cols., 2006). Estudis recents vinculen la reducció de l'anisotropia de la part anterior del cos callós durant l'envelliment amb un metabolisme de la glucosa cerebral inferior en aquesta regió (Inoue i cols., 2008). Els canvis evidenciats durant l'envelliment comporten el decrement de l'FA i l'augment de l'ADC (Pfefferbaum i cols., 2005), indicant una disminució de la integritat i la direccionalitat de la SB i un augment de la difusió de les molècules d'aigua.

Estudis sobre les fases inicials de l'envelliment mostren que els canvis regionals de la difusivitat i de l'anisotropia evidenciats en un grup d'adults entre els 43 i els 69 anys (Ardekani i cols., 2007) són similars als que troben en treballs que estudien estadis més avançats de la vellesa. Aquests resultats reforcen la idea que els canvis en els paràmetres de difusió observats durant l'envelliment s'inicien durant l'edat adulta. En aquest sentit la utilització de la tècnica de DTI permet detectar aquests fenòmens d'organització o degeneració i evidenciar que els canvis a la SB que prèviament s'han associat a la vellesa es poden observar abans dels 60 anys d'edat.

El patró de canvis en els valors de DTI descrit durant l'envelliment mostra relació amb el rendiment cognitiu associat a aquest (O'Sullivan i cols., 2001a; Vernooij i cols., 2009). Especialment entre l'alteració de les grans fibres de SB i el rendiment en funcions executives, atenció i velocitat de processament de la informació. Recentment, el rendiment en aquestes tasques ha estat vinculat a l'alteració del cos callós en persones amb alteracions de SB associades a l'envelliment (Jokinen i cols., 2007).

1.2.1.3. Característiques cognitives de l'envelliment normal.

Les afectacions neuroanatòmiques descrites anteriorment expliquen els patrons de deteriorament cognitiu associat a l'edat. Les funcions cognitives es veuen afectades per l'envelliment de manera diferencial. S'han descrit tres patrons de deteriorament cognitiu associats a l'edat: el deteriorament constant al llarg de la vida, el declivi en els últims anys i l'estabilitat relativa. (Hedden i cols., 2003 per revisió).

La memòria de treball, les funcions executives, l'aprenentatge explícit i el record tendeixen a deteriorar-se amb l'edat. Les funcions cognitives més bàsiques com la velocitat de processament de la informació i l'atenció s'han proposat per explicar els problemes de memòria i de funcions executives descrits durant l'envelliment. L'alentiment i el dèficit atencional, relacionat neuroanatòmicament amb la presència d'afectació de la SB, pot conduir a un processament de la informació ineficient, a l'ús d'estratègies cognitives pobres i en conseqüència a una afectació d'aquestes funcions cognitives (Tisserand i cols., 2003 per revisió).

Les tasques que impliquen coneixement semàntic (tasques de vocabulari) o les tasques altament practicades es manifesten estables fins als últims anys de vida. Durant l'etapa adulta aquestes funcions es mantenen gairebé sense canvis i no es fins passada la dècada dels 70 que comencen a experimentar un declivi significatiu (Hedden i cols., 2003). La preservació d'aquests coneixements pot ser d'utilitat per desenvolupar estratègies i compensar altres dèficits, garantint un envelliment saludable (Shimamura i cols., 1995).

No totes les funcions cognitives davallen durant l'envelliment, la memòria implícita (Howard i cols., 2008), la memòria autobiogràfica i el processament de les emocions es mantenen estables (StJacques i cols., 2007). Els processos automàtics o sobreapresos es veuen poc afectat per l'envelliment, de manera congruent el reconeixement d'informacions prèviament apreses i automatitzades es manté durant l'envelliment normal.

El deteriorament cognitiu associat a l'edat no és depenent d'estructures anatòmiques aïllades sinó del funcionament de diferents subprocessos. El manteniment de la integritat de les fibres de SB permet la connexió de diverses regions i el correcte funcionament d'aquests subprocessos, influint en el rendiment cognitiu (Mesulam 1998; McIntosh 2000). Per tant, el dany dels circuits de SB és d'importància rellevant per entendre els dèficits cognitius de l'envelliment normal, especialment l'alteració dels circuits prefrontals.

1.2.2 Envelliment saludable, envelliment amb èxit.

El concepte d'envelliment amb èxit o envelliment saludable es defineix com la capacitat de l'individu per evitar la malaltia i la discapacitat durant la vellesa, i mantenir un nivell alt de funcionament cognitiu i social. Aquest concepte va ser introduït per reflectir l'heterogeneïtat dins dels grups d'edats similars i per detectar els factors que influeixen positivament en el procés d'envellir (Rowe i cols., 1987). El manteniment d'unes condicions demogràfiques, cognitives, físiques i psico-socials determinades al llarg de la vida s'ha relacionat amb aquest tipus d'envelliment. Envellir amb èxit està altament relacionat amb mantenir hàbits de vida saludable (ex. activitat física), no patir malalties cròniques (ex. diabetis) i valorar positivament l'estat subjectiu de salut (Depp i cols., 2006 per revisió).

L'envelliment cerebral saludable s'associa amb el manteniment de l'activitat intel·lectual elevada (Wilson i cols., 2002), l'activitat física cardiovascular (Angevaren i cols., 2008), minimitzar l'estrès psicològic (Wilson i cols., 2007) i mantenir una dieta equilibrada (Scarmeas i cols., 2006).

L'estudi de l'envelliment cognitiu exitós ha centrat els esforços en avaluar els subjectes vells que realitzen les tasques cognitives amb la mateixa eficiència que els subjectes joves sans. En aquest sentit s'ha evidenciat que els subjectes vells altament eficients activen de manera compensatòria regions del còrtex prefrontal per equiparar la seva execució a la dels subjectes joves (Cabeza i cols., 2002). Per altra banda, en el cas dels subjectes vells menys eficients es proposa com a

explicació una pitjor selecció dels circuits cerebrals específics. Aquesta selecció inespecífica o desconnexió es podria traduir tant en una menor activació cerebral com en una pèrdua de la capacitat d'inhibició associada a la vellesa. Aquests dèficits associats a un envelliment cognitivament menys eficient poden estar relacionats amb la pèrdua d'integritat de les connexions de SB (Madden i cols., 2004; Charlton i cols., 2006; Kennedy i cols., 2009a).

El diagnòstic de la SdMet, com a conjunt de factors de risc cardiovascular, podria comportar un context perjudicial per aconseguir un envelliment amb èxit, afectant la salut cardiovascular i cerebrovascular de l'individu durant l'etapa adulta i la vellesa.

1.3 Síndrome Metabòlica i afectació del sistema nerviós central.

Els mecanismes patofisiològics concrets pels quals la SdMet pot afectar al SNC no es coneixen en la seva totalitat. Una de les hipòtesi és que les alteracions moleculars que es donen durant l'envelliment normal (Mattson i cols., 2006) es podrien veure agreujades per l'efecte de la SdMet, comportant una alteració quantitativa d'aquests processos sobre el SNC.

La presència de factors de risc vascular ha estat associada a l'alteració de la regulació de la circulació cerebral. Aquesta alteració pot privar al cervell dels mecanismes de control i protecció necessaris davant de processos patològics comportant dany cerebrovascular (Iadecola i cols., 2004). Recentment han aparegut els primers estudis que vinculen la SdMet amb el risc de patir patologia cerebrovascular i alteracions cognitives, sobretot durant l'envelliment.

1.3.1 Síndrome Metabòlica, risc de patologia cerebrovascular i neuroimatge.

Durant els últims anys han crescut les evidències de l'augment del risc de malaltia cerebrovascular associat a la SdMet (Taula 3). La presència de la SdMet s'ha relacionat amb major risc d'accidents vasculars cerebrals en persones de mitjana

edat (Iso i cols., 2007), independentment de la influència d'altres factors de risc vascular (Kurl i cols., 2006), i de les diferents definicions de la SdMet utilitzades pel seu diagnòstic (Wang i cols., 2008). En població americana es va observar associació de la SdMet amb major risc d'infart cerebral i d'events vasculars (infart de miocardi o mort vascular) ajustant les anàlisis per diverses variables (edat, raça, sexe, educació, inactivitat física, cobertura sanitària, malalties cardíaques i hàbit fumador). El risc d'infart cerebral era major per les dones, i per les persones de raça hispànica respecte a les persones de raça afroamericana (Boden-Albala i cols., 2008).

Per aprofundir en la relació entre l'infart cerebral i la SdMet es va estudiar una mostra de pacients amb infart cerebral mitjançant angiografia per imatges de RM. Es van comparar els pacients que complien criteris d'arteriosclerosi intracraneal amb pacients que patien arteriosclerosi extracranial o sense arteriosclerosi. La presència de SdMet era més elevada en els pacients amb arteriosclerosi intracraneal que en els altres dos grups. En aquest grup va ser més freqüent la detecció de lesions en SB i SG profunda, i aquestes eren més prevalents en els pacients amb la SdMet (Park i cols., 2008a).

La presència de la SdMet també ha estat vinculada a la major predisposició de patir infarts cerebrals silents. En un estudi amb una àmplia mostra de persones sanes d'entre 20 i 86 anys (sense antecedents d'infart cerebral o d'accident isquèmic transitori) la presència d'infarts silents era més elevada si es complien criteris de SdMet, mostrant prevalença superior d'aquestes lesions quan més alt era el nombre de components de la SdMet. Els infarts silents eren identificats mitjançant imatges de RM estructural i es definien com una lesió focal de més de 3 mm de diàmetre (en imatges T2 i FLAIR) (Know i cols., 2006). Resultats similars als anteriors van ser evidenciats en mostres de subjectes de mitjana edat (Park i cols., 2008b). La SdMet ha estat associada a diferents tipus de lesions cerebrals: lesions cerebrals silents, hiperintensitats periventriculars i lesions de SB subcorticals. Encara que aquesta associació estava influïda per l'efecte de l'edat, el sexe masculí i el tabaquisme, una anàlisi logística multivariable va revelar que la SdMet és un factor de risc

independent per als tres tipus de lesions cerebrals. A més la prevalença de les lesions silents estava associada positivament amb el nombre de components de la SdMet (Bokura i cols., 2008).

La leucoaraiosi, definida com l'alteració de SB periventricular i subcortical observada per mitjà de tomografia computaritzada (TC) o RM, també ha estat relacionada amb la SdMet. Park i cols., (2007) estudien una mostra d'adults sans (de 28 a 78 anys d'edat) i observen que la prevalença de SdMet era major en un grup amb leucoaraiosi. La SdMet estava associada a tots els graus de gravetat de leucoaraiosi (0-9) classificada segons the *Atheroclerosis Risk in Comunities Study*.

Per últim, la SdMet ha estat relacionada amb alteracions del metabolisme cerebral. En un grup de persones amb risc de patir SdMet es van trobar diferències significatives del total de creatina mesurada al tàlem, respecte a un grup control. Aquestes troballes és relacionen amb un augment dels nivells de glucosa plasmàtica al grup de risc, suggerint una relació entre l'alteració crònica del nivells de glucosa i l'alteració del metabolisme al tàlem en aquests subjectes (Heikkila i cols., 2008).

1.3.2 Síndrome Metabòlica i alteració cognitiva.

Pocs estudis han posat a prova la hipòtesi de la possible repercussió de la SdMet a la cognició (Taula 3). L'any 2000 apareix un estudi longitudinal, prospectiu del 1965 al 1991, en el que es correlacionava la presència de factors de risc vascular de la SdMet a la línia base (quan els subjectes tenien 55,8 ± 4,7 anys) amb la presència de demència 25 anys després (la mitjana d'edat era de 77,8 ± 4,6 anys). El diagnòstic de demència durant la vellesa, en especial el diagnòstic de demència vascular, correlacionava positivament amb la presència de factors de risc vascular de la SdMet (Kalmijn i cols., 2000). En estudis posteriors s'ha descrit que els subjectes vells amb diagnòstic de SdMet tenen una major alteració cognitiva mesurada amb el *Modified Mini-Mental State Examination* (3 MS) que els subjectes que no presenten el diagnòstic (Yaffe i cols., 2004a). L'associació entre la

disminució de les puntuacions del *Mini-Mental State Examination (*MMSE) i la SdMet s'observa controlant l'efecte d'altres factors de risc vascular (Ho i cols., 2008).

A més de l'alteració cognitiva general, en un estudi longitudinal amb un seguiment de 3 anys, els pacients amb SdMet també mostren alteracions de reconeixement en tasques de memòria (Yaffe i cols., 2007a). En un estudi prospectiu de dones majors de 60 anys, s'ha descrit un major percentatge de subjectes amb deteriorament cognitiu entre les persones diagnosticades de SdMet en comparació amb un grup de persones sense aquests criteris (Lee i cols., 2009). El risc de deteriorament cognitiu general incrementa un 23% ajustat per edat, i s'ha descrit una disminució de les puntuacions de tasques d'aprenentatge i memòria semàntica per cada component de la SdMet afegit (Yaffe i cols., 2009).

En un estudi de seguiment durant 12 anys a una mostra de dones que tenien entre 60 i 70 anys, es va trobar que aquelles dones que complien criteris de SdMet a la línia base tenien un risc 4,7 vegades superior de manifestar pitjor rendiment de memòria, avaluada amb proves específiques de record de paraules, en el moment del seguiment. Aquest risc s'obtenia ajustant el model segons variables com l'edat i l'educació. Contràriament al que es podria hipotetitzar, en aquest estudi no es va trobar associació de la SdMet amb el rendiment general avaluat amb el MMSE, així com tampoc no es va trobar relació de la SdMet amb el rendiment en proves específiques de velocitat de processament (Komulainen i cols., 2007). Per altra banda, en un altre treball amb una mostra de 1183 ancians, sí que es va establir la relació de la SdMet i la velocitat de processament de la informació, així com amb altres funcions com el record immediat, la intel·ligència fluida i el nivell cognitiu general (MMSE) (Dik i cols., 2007). Estudis posteriors han continuat obtenint resultats que relacionen la SdMet amb alentiment de la velocitat de processament de la informació i dèficit a les funcions executives (van den Berg i cols., 2008). D'aquesta manera Van den Berg i cols (2008) troben que dos grups, un de pacients amb DM-II i un altre de pacients en un estat de prediabetis (amb criteris diagnòstics de la SdMet) rendeixen pitjor en tasques d'atenció, funcions executives i velocitat de processament comparats amb un grup control. La SdMet s'ha associat també

amb alteracions de tipus fronto-subcortical durant l'envelliment (Roriz-Cruz i cols., 2007a), major dependència en les activitats de la vida diària, depressió, alteració cognitiva (avaluada amb el MMSE) i pitjor percepció de la qualitat de vida en subjectes majors de 60 anys (Roriz-Cruz i cols., 2007b).

En els últims anys, apareixen els primers treballs que estudien directament la relació de la SdMet amb la MA (Razay i cols., 2007). Comparant una mostra de pacients amb MA i controls sans s'estableix que la SdMet triplica el risc de patir la malaltia. D'altra banda, en un estudi longitudinal (Vanhannen i cols., 2006) on es valorava la presència de factors de risc vascular tres anys i mig abans de la realització d'una avaluació de demència, es va observar que la MA era més freqüent en subjectes amb SdMet i que la prevalença era major en les dones. Recentment, s'ha estudiat l'associació entre la SdMet i el deteriorament cognitiu lleu. Roberts i cols., (2009) troben una associació de la SdMet i nivells alts d'inflamació amb el deteriorament cognitiu lleu de tipus no amnèsic. Aquesta associació no es dona respecte al deteriorament cognitiu de tipus amnèsic, i els autors suggereixen diferències etiològiques entre els dos tipus de deteriorament cognitiu lleu.

L'associació entre la SdMet i el deteriorament cognitiu ha estat descrita sobretot en població de menys de 75 anys. Pel contrari, en mostres d'edat superior (majors de 85 anys) van den Berg i cols., (2007) descriuen que la presència de SdMet s'associa a una desacceleració de l'alteració cognitiva. Altres estudis descriuen l'absència de dèficit cognitiu (Laudisio i cols., 2008; Lee i cols., 2009) o diferències que no arriben a la significació estadística (Gatto i cols., 2008) associades a la SdMet. Lee i cols., (2009) mostren que la SdMet no està relaciona amb valors del MMSE (versió Koreana) ajustant els resultats per l'efecte de l'edat, l'educació i el gènere. A més els autors estudien l'efecte del genotip de l'apoliproteina ε (Apoε) en relació al diagnòstic de la SdMet, els components de la SdMet i l'alteració cognitiva durant la vellesa. Dins dels components de la SdMet només s'observa una interacció significativa entre els TG, el colesterol HDL i l'Apo (ε4) que afecta a la cognició. Per últim, un estudi multiètnic de 2476 persones majors de 65 anys troba

que la SdMet no està associada a un major risc de patir demència mentre que la diabetis i la hiperinsulinèmia són factors indicadors de major risc de MA. Els resultats negatius d'aquests estudis són interpretats pels autors com un possible efecte de supervivència a causa del tipus de mostres estudiades, per un efecte protector dels factors de risc vascular en edats avançades (majors de 65 anys), i per la influència de l'heterogeneïtat ètnica de les mostres.

Taula 2. Síndrome Metabòlica i estudis de neuroimatge.

Estudis	Mostra (n)	Criteris	Tècnica d'image	Resultat
Kwon i cols., 2006	1588	NCEP ATP-III	Recompte dels ILS (Lesió focal ≥3mm de diàmetre a la IRM T2/FLAIR).	Associació entre la SdMet i els ILS.
Bokura i cols., 2008	1151	NCEP ATP-III	Recompte dels ILS (Lesió focal ≥ 3mm o més de diàmetre a la IRM T2/T1). HPV (escala de 0 a 4). ASBS (escala de Fazekas).	Associació entre la SdMet i tots els tipus de lesions.
Park i cols., 2007	1030	NCEP ATP-III	Mesura de LA (Lesió focal ≥ 3mm de diàmetre a la IRM T2/ FLAIR/T1). Graus de LA (Escala de valoració de *Atherosclerosis Risk in Communities study*).	Major prevalència de LA al grup amb SdMet. SdMet associada als diferents graus de LA.
Park i cols., 2008	2076	NCEP ATP-III	Recompte dels ILS (Lesió focal ≥3mm de diàmetre a la IRM T2/FLAIR).	Associació entre la SdMet i els ILS.
Heikkilä i cols., 2008	18	IDF	Espectroscòpia per IRM (mesura de NAA, Cho, tCr, mI, Glc i H2O). Seqüències T1, T2 i FLAIR.	El grup de risc de SdMet mostra major tCR al tàlem. L'increment de tCr correlaciona amb la concentració de glucosa plasmàtica i els nivells de mI.

NCEP ATP-III= *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. IDF= *International Diabetes Foundation*. ILS= Infarts Llacunars Silents. IRM= Imatge per Ressonància Magnètica. FLAIR= *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*. HPV= Hiperintensitats Periventriculars. ASBS= Alteració de la Substància Blanca Subcortical. LA= Leucoaraisi. NAA= N Acetil Aspartat. Cho= Colina. tCr= Creatina Total. mI= myo-inositol. Glc=glucosa. H_2O= Aigua.

Taula 3. Alteracions cognitives i Síndrome Metabòlica.

Estudis	Mostra(n)	Criteris	Avaluació	Resultats
Kalmijn i cols., 2000	3734	NE	CASI, IQCODE, DSM-IV	El grup de factors de risc vascular que defineixen la SdMet incrementa el risc relatiu de demència, especialment de demència vascular.
Yaffe i cols., 2004	2632	NCEP ATP-III	3MS	Els pacients amb SdMet i alts nivells de marcadors d'inflamació mostren major declivi cognitiu durant 4 anys.
Roriz-Cruz i cols., 2006/ 2007	422/420	NCEP ATP-III (2005)/OMS	MMSE	Major risc d' alteració cognitiva associat a la SdMet.
Ho i cols., 2007	1352	IDF	MMSE	Major risc de deteriorament cognitiu associat a la SdMet.
Yaffe i cols., 2007	1624	NCEP ATP-III	3MS, Record diferit de paraules	Menor rendimient cognitiu al seguiment associat a la SdMet.
Komulainen i cols., 2007	101	NCEP ATP-III	MMSE Stroop *Letter-Digit Substitution* Record de paraules	Major risc de baix rendiment en proves de memòria associat a la SdMet.
Dik i cols., 2007	1183	NCEP ATP-III	MMSE Test d'aprenentatge verbal Tasca de codificació Matrius de Raven	Menor rendiment cognitiu associat a la SdMet, especialment en els subjectes amb els alts nivells de marcadors d'inflamació.
Vanhanen i cols., 2006	959	NCEP ATP-III	MMSE TAC Exploració Neuropsicològica DSM-III-R NINCDS/ADRDA	Associació entre Alzheimer i SdMet, específicament en el grup de dones.
Razay i cols., 2007	125	NCEP ATP-III	DSM-IV NINCDS/ADRDA	Associació entre Alzheimer i SdMet.

NE= No especificat. CASI= *Cognitive Abilities Screening Instrument*. IQCODE= *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Eldely*. DSM-IV= *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*. NCEP-ATP-III= *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*. 3MS= *Modified Mini Mental State Examination*. OMS= Organització Mundial de la Salut. MMSE= *Mini Mental State Examination*. IDF= *International Diabetes Foundation*. TAC= Tomografia Axial Computeritzada. NINCDS/ADRDA= *National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association*. DSM-III-R= *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th Edition review.* CDR= *Clinical Dementia Rating score*. AMT= *the Hodkinson Abbreviated Mental Test*. WAIS- III= *Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition*. TAVR= Test Auditiu Verbal de Rey. TMT A i B= *Trail Making Test* part A i part B. SDMT= *Symbol Digit Modalities Test*. JLO= *Judgment of Line Orientation*. BNT= *Boston Naming Test*. LNS= *Letter and Number Sequence*. WMS-III= *Wechsler Memory Scale 3rd edition*. CVLT-II= *California Verbal Learning Test 2nd edition*. K-MMSE= *Mini Mental State Examination Korean version*. Short BDRS= *Blessed Dementia Rating Scale, short form*. WMS-R= *Wechsler Memory Scale Revised*. WAIS-R= *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised*.

Taula 3. Alteracions cognitives i Síndrome Metabòlica (continuació I).

Estudis	Mostra(n)	Criteris	Avaluació	Resultats
Van den Berg i cols., 2007	599	NCEP ATP-III	MMSE Stroop Digit Coding Test 12 Word Learning test	Desacceleració del deteriorament cognitiu dels pacients amb SdMet majors de 85 anys.
Muller et al., 2007	2476	NCEP ATP-III/ EGIR	Història neuropsicològica Història mèdica Avaluació de la funcionalitat Avaluació neurològica CDR DSM-IV NINCDS/ADRDA	No s'observa major risc de demència relacionat amb la SdMet.
Luadisio i cols., 2008	353	NCEP ATP-III	AMT	La SdMet està relacionada amb millor rendiment cognitiu en dones majors de 80 anys.
Van den Berg i cols., 2008	247	NCEP ATP-III	Matrius Raven Dígits directes i inversos (WAIS-III) *Corsi Block Tapping Task* TAVR Test d'aprenetatge de localitzacions Figura de Rey Stroop test TMT A i B *Brixton Spatial anticipation test* Clau de números (WAIS-III) Test de Token Fluència verbal fonètica i semàntica	El grup amb DM-II i el grup de SdMet mostren dèficits de la velocitat de processament de la informació respecte al grup control. El grup de DM-II rendeix pitjor en funcions executives i atenció.

NE= No especificat. CASI= *Cognitive Abilities Screening Instrument*. IQCODE= *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Eldely*. DSM-IV= *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*. NCEP-ATP-III= *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*. 3MS= *Modified Mini Mental State Examination*. OMS= Organització Mundial de la Salut. MMSE= *Mini Mental State Examination*. IDF= *International Diabetes Foundation*. TAC= Tomografia Axial Computeritzada. NINCDS/ADRDA= *National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association*. DSM-III-R= *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th Edition review.* CDR= *Clinical Dementia Rating score*. AMT= *the Hodkinson Abbreviated Mental Test*. WAIS- III= *Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition*. TAVR= Test Auditiu Verbal de Rey. TMT A i B= *Trail Making Test* part A i part B. SDMT= *Symbol Digit Modalities Test*. JLO= *Judgment of Line Orientation*. BNT= *Boston Naming Test*. LNS= *Letter and Number Sequence*. WMS-III= *Wechsler Memory Scale 3rd edition*. CVLT-II= *California Verbal Learning Test 2nd edition*. K-MMSE= *Mini Mental State Examination Korean version*. Short BDRS= *Blessed Dementia Rating Scale, short form*. WMS-R= *Wechsler Memory Scale Revised*. WAIS-R= *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised*.

Taula 3. Alteracions cognitives i Síndrome Metabòlica (continuació II).

Estudis	Mostra(n)	Criteris	Avaluació	Resultats
Gatto i cols., 2009	856	NCEP-ATP-III	SDMT TMT B JLO BNT LNS (WMS-III) Fluència semàntica animals Cubs (WAIS-III) Cares I-II (WMS-III) Memòria lògica (WMS-III) CVLT	Els adults amb SdMet mostren una tendència a rendiment pitjor en test de memòria semàntica, l'increment de nombre de criteris de la SdMet està relacionat amb pitjor rendiment de la memòria semàntica i del domini de cognició global.
Lee i cols., 2009	2944	NCEP ATP-III	K-MMSE	La SdMet no estava associada a rendiment (K-MMSE) en majors de 60 anys (no efecte de l'Apoε4).
Yaffe i cols., 2009	4895	NCEP ATP-III	Short BDRS TMT A i B Fluència paraules Record de llista de paraules	Major percentatge de deteriorament cognitiu en el grup amb SdMet.
Roberts i cols., 2009	1969	NCEP ATP-III	Memòria lògica (WMS-R) Reproducció visual (WMS-R) TAVR Fluència semàntica Clau de números(WAIS-R) *Picture Completion* Subtest de Cubs (WAIS-R) BNT TMT A i B	La presència de Sdmet i alt nivells d'inflamació es relaciona amb deteriorament cognitiu lleu no amnèsic.

NE= No especificat. CASI= *Cognitive Abilities Screening Instrument*. IQCODE= *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Eldely*. DSM-IV= *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*. NCEP-ATP-III= *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*. 3MS= *Modified Mini Mental State Examination*. OMS= Organització Mundial de la Salut. MMSE= *Mini Mental State Examination*. IDF= *International Diabetes Foundation*. TAC= Tomografia Axial Computeritzada. NINCDS/ADRDA= *National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association*. DSM-III-R= *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th Edition review.* CDR= *Clinical Dementia Rating score*. AMT= *the Hodkinson Abbreviated Mental Test*. WAIS- III= *Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition*. TAVR= Test Auditiu Verbal de Rey. TMT A i B= *Trail Making Test* part A i part B. SDMT= *Symbol Digit Modalities Test*. JLO= *Judgment of Line Orientation*. BNT= *Boston Naming Test*. LNS= *Letter and Number Sequence*. WMS-III= *Wechsler Memory Scale 3rd edition*. CVLT-II= *California Verbal Learning Test 2nd edition*. K-MMSE= *Mini Mental State Examination Korean version*. Short BDRS= *Blessed Dementia Rating Scale, short form*. WMS-R= *Wechsler Memory Scale Revised*. WAIS-R= *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised*.

1.4 Factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica: relació amb el deteriorament cognitiu i les alteracions estructural al SNC.

Existeixen treballs que descriuen la implicació cognitiva i neuroestructural dels diferents factors que componen la SdMet quan aquests apareixen de manera aïllada. A continuació es resumeixen aspectes importants en relació a aquest tema per cadascun dels factors de risc vascular inclosos en el diagnòstic de la SdMet: l'obesitat, la dislipèmia, la hipertensió i la resistència a la insulina o diabetis tipus II.

1.4.1 Obesitat.

Alguns autors han descrit una relació entre la MA i l'obesitat durant la vellesa (Razay i cols., 2006), mentre que altres treballs han trobat que el risc de MA a la vellesa estava associat a l'obesitat durant l'edat adulta (Kivipelto i cols., 2005). Van den Berg i cols., (2009) en un treball de revisió, proposen que la mesura de l'obesitat en adults de mitjana edat sovint mostra resultats més consistents que els estudis que avaluen l'efecte de l'obesitat en persones velles, aquests treballs evidencien una relació negativa de l'obesitat amb la cognició.

Una recent metanàlisis suggereix que l'obesitat és un factor de risc independent per al desenvolupament de demència, i que l'índex de massa corporal (IMC) segueix un patró d'U invertida en relació a aquest risc (Beydoun i cols., 2008).

L'obesitat abdominal s'ha relacionat amb un baix rendiment cognitiu global (Jeong i cols., 2005) i de les funcions executives (Gunstad i cols., 2007; Boeka i cols., 2008; Cserjési i cols., 2009). D'acord amb la idea proposada per la metanàlisi de Beydoun i cols., (2008); Sabia i cols., (2009) suggereixen que l'efecte acumulatiu al llarg de la vida tant de l'obesitat com de la condició de baix pes està relacionat amb disminució del rendiment cognitiu global i de les funcions executives. Kuo i cols., (2006) estudien una mostra de persones en la que hi diferencien persones amb pes normal, sobrepès i obesitat. Els autors també mostren un patró d'U

invertida entre els grups respecte a les tasques de memòria, raonament i velocitat de processament de la informació.

El rendiment en proves d'aprenentatge i memòria tant verbal com visual també s'ha relacionat amb l'obesitat. En un estudi de seguiment el rendiment en proves d'aprenentatge, atenció i velocitat de processament es relaciona amb l'índex de l'IMC a la línia base, a més un major IMC en el moment inicial s'associa amb els canvis de l'aprenentatge verbal al seguiment (Cournot i cols., 2006). Elias i cols., (2005) van mostrar que els homes obesos, i no així les dones, obtenien resultats inferiors en puntuacions cognitives globals, en el test de reproducció visual i en proves de dígits inversos.

En relació a l'afectació estructural del SNC vinculada a l'obesitat, aquesta s'ha relacionat amb la reducció del volum total del cervell (Taki i cols., 2008; Ward i cols., 2005) i amb la pèrdua de SG (Soreca i cols., 2009), especialment amb la disminució en àrees del lòbul frontal (Pannacciulli i cols., 2006). Alguns autors consideren que la relació entre l'obesitat i la disminució del volum cerebral no està limitada a la vellesa (Gunstad i cols., 2008).

Per altra banda l'obesitat s'associa amb canvis de la SB. D'aquesta manera Jagust i cols., (2005) relacionen positivament mesures antropomòrfiques (la ràtio maluc-cintura) i l'edat amb la presència d'HSB. Alkan i cols., (2008) mostren un increment del coeficient de difusió aparent en àrees vinculades als circuits del processament del reforç (còrtex orbitofrontal i amígdala) i per tant suggereixen un dany microestructural en aquestes regions.

L'anàlisi d'imatges d'espectroscòpia per RM troba resultats congruents amb els anteriors. Un treball recent descriu una correlació entre l'IMC i nivells baixos de N-acetil aspartat i colina principalment a la SG i la SB del lòbul frontal (Gazdzinski i cols., 2008).

Contràriament als resultats exposats fins el moment, alguns autors han vinculat l'obesitat amb un major volum de SB (Haltia i cols., 2007) i SG (Pannacciulli i cols., 2006). Els resultats de Haltia i cols., (2007) mostren una correlació entre l'IMC dels subjectes obesos i el volum de SB en determinades àrees del cervell, aquesta relació es perd quan els obesos són sotmesos a una dieta. Els autors d'aquest estudi argumenten que els resultats podrien ser conseqüència d'un metabolisme dels lípids anormal en els subjectes obesos que afectés al teixit cerebral.

1.4.2 Dislipèmia.

La dislipèmia com a factor de risc vascular independent ha estat objecte d'estudi limitat i ha mostrat resultats contradictoris. Entenem per dislipèmia un perfil anormal o atípic de lipoproteïnes a la sang. En aquest cas concret parlem d'alt nivell de triglicèrids, de baix nivell de colesterol HDL i en alguns casos d'alt nivell de colesterol total.

S'ha descrit la influència del nivell de triglicèrids en sang en les funcions cognitives, mostrant afectació en el temps de reacció, el control mental i la fluïdesa verbal (Helkala i cols., 1995). En un estudi de seguiment durant 10 anys, el nivell de triglicèrids a la línia base es va relacionar amb el declivi en tasques de coneixement verbal; aquesta associació era més intensa en els subjectes portadors de l'al·lel ε4 de l'apoliproteina ε (de Frias i cols., 2007).

En pacients amb diabetis tipus II, s'observa una relació inversa entre nivells alts de triglicèrids i l'execució de tasques de velocitat de processament i temps de reacció (*the digit symbol substitution test*, subtest de dígits inversos i mesures de temps de reacció). Els autors suggereixen que un nivell elevat de triglicèrids en aquests pacients contribueix al deteriorament cognitiu observat, independentment del control crònic dels nivells de glucosa (Perlmuter i cols., 1988).

Un nivell alt de colesterol total en l'edat adulta (Kivipelto i cols., 2001) i un decrement d'aquest nivell en una etapa més tardana (Solomon i cols., 2007) s'han

descrit com a factors de risc per al desenvolupament d'alteració cognitiva lleu en la vellesa. La hipercolesterolèmia ha estat relacionada amb menor rendiment cognitiu global en dones postmenopàusiques (Yaffe i cols., 2002) i Muldoon i cols., (1997) relacionen l'alt nivell de colesterol de persones de mitjana edat amb pitjor execució de tasques de coneixement verbal. De la mateixa manera, en un estudi de seguiment de 18 anys, es va descriure que els subjectes no fumadors que tenien nivells alts de colesterol total en els últims anys estudiats tenien un risc inferior de demència entre els 79 i 89 anys d'edat (Mielke i cols., 2005).

Entre els diferents efectes que s'han vinculat al colesterol HDL, recentment s'observa el seu paper protector respecte al declivi cognitiu durant l'envelliment. En una mostra de persones de 70 anys d'edat, només els nivells baixos en colesterol HDL i la hipertensió van ser factors significatius per explicar el rendiment cognitiu en el grup amb pitjor rendiment i amb alteracions subcorticals (Geroldi i cols., 2003). Atzmon i cols., (2002) troben una correlació positiva entre el nivell de colesterol HDL i el rendiment cognitiu mesurat pel MMSE en persones de més de 95 anys d'edat.

Per altra banda, alguns estudis de seguiment troben que ni el nivell de colesterol total ni el nivell de colesterol HDL durant la vellesa estan relacionats amb una evolució posterior a MA (Li i cols., 2005). Altres treballs no estableixen relació entre el perfil lipídic i les funcions cognitives quan s'avalua el llenguatge, la memòria i les funcions visoespaciales (Reitz i cols., 2005). Teunissen i cols., (2003) no troben cap relació entre el colesterol total i la cognició en un estudi de seguiment però sí troben una relació negativa entre els nivells dels precursors del colesterol (*lathosterol* i *lanosterol*) i les proves de memòria tant a la línia base com al seguiment.

Contràriament als resultats exposats fins al moment, Henderson i cols., (2003) observa que un nivell elevat de colesterol LDL, i l'increment del colesterol total i del colesterol LDL durant 8 anys estan associats amb millor rendiment de memòria. Aquest resultats són similars als exposats per altres autors que indiquen que valors

elevats de colesterol total estan relacionats amb millor execució de funcions cognitives com la capacitat visoconstructiva (Muldoon i cols., 1997) i el temps de reacció (Benton i cols., 1995). Zhang i cols., (2004) estudien la relació entre la concentració de colesterol total i proves neuropsicològiques de memòria immediata, velocitat visomotora i velocitat de codificació en una població d'homes i dones entre 20-59 anys. Els resultats indiquen que un baix nivell de colesterol total està associat amb un declivi de la velocitat de processament en els homes de mitjana edat. Aquesta associació es manté independentment de l'efecte de variables sociodemogràfiques i d'altres factors de risc vascular.

Les divergències entre les conclusions d'aquests treballs s'expliquen principalment per dos motius. En primer lloc, la diferència entre les variables estudiades en relació al perfil lipídic. Els valors de colesterol total s'obtenen de la combinació dels valors dels diferents colesterols, aquest fet comporta que les associacions entre la capacitat cognitiva i el colesterol total puguin ser degudes a l'augment o a la disminució tant del colesterol LDL com del colesterol HDL, o bé al seu efecte combinat. Alguns estudis no especifiquen el perfil lipídic dels subjectes de la mostra d'estudi, de manera que els resultats obtinguts podrien ser interpretats de maneres diferents. En segon lloc, cal tenir en compte l'edat en la que s'obtenen els valors del colesterol i l'edat en la que s'avalua la cognició ja que tal i com s'ha comentat anteriorment el perfil lipídic pot afectar de manera diferencial a la cognició respecte al moment vital en el que es troba la mostra estudiada.

La hipercolesterolèmia és un dels mecanismes proposats pel desenvolupament de l'arteriosclerosi (Ross i cols., 1999). A més els alts nivells de colesterol es relacionen amb el risc de desenvolupament de demència vascular (Moroney i cols., 1999) i amb la presència d'infarts cerebrals silents (Öncel i cols., 2009). Específicament, els nivells baixos de colesterol HDL han estat associats amb un major risc d'infart cerebral i d'arteriosclerosi carotídia (Amarenco i cols., 2008).

Els estudis de neuroimatge relacionen el perfil lipídic i la severitat de la HTA amb petites lesions multifocals observades a les imatges de RM *T2 weighted gradient*

echo. Els autors mostren una relació entre els nivells baixos de colesterol total i els nivells alts de severitat d'aquest tipus de lesions (Lee i cols., 2002). De manera similar el colesterol total i el colesterol LDL correlacionen de manera positiva amb el volum de líquid cefaloraquidi i de manera negativa amb el volum total de SG de subjectes vells sense demència (Whalley i cols., 2003).

Estudis en relació a l'hipercolesterolemia familiar mostren que els pacients amb aquest perfil lipídic, i que reben tractament, no mostren més lesions de SB que els subjectes controls (Schmitz i cols., 2008; Hyttinen i cols., 2009). Tot i així, altres estudis han relacionat els valors del colesterol HDL en aquests pacients amb un augment de la aterosclerosis carotídea preclínica (Junyent i cols., 2006).

Per altra banda, Murray i cols., (2005) van trobar relació entre les lesions de SB profunda i els nivells de colesterol plasmàtic juntament amb l'efecte d'altres factors de risc vascular, aquesta relació no s'observa en les lesions de SB periventricular. Tot i així, Amarenco i cols., (2006) troben relació entre tots els tipus d'infarts cerebrals i el perfil lipídic, especialment els nivells de colesterol total i el nivell de colesterol LDL.

1.4.3 Hipertensió.

Estudiant la influència de la hipertensió arterial sobre les funcions cognitives, alguns treballs observen la relació d'aquest factor de risc vascular amb el deteriorament cognitiu general (Obisesan i cols., 2008) i el deteriorament cognitiu lleu, especialment de subtipus no amnèsic (Reitz i cols., 2007b).

Concretament, en comparar subjectes entre 65 i 80 anys diagnosticats d'hipertensió arterial amb subjectes de les mateixes edats amb pressió arterial normal, es va trobar que els subjectes hipertensos mostren una disminució significativa en l'execució de tasques d'atenció, velocitat psicomotora i funcions executives, així com en memòria verbal diferida (Vicario i cols., 2005). El dèficit cognitiu en tasques executives també ha estat descrit en pacients hipertensos en

estudiar mostres d'adults de mitjana edat (Gupta i cols., 2008). La pressió arterial s'ha relacionat amb alteració de la memòria, de la velocitat de processament, de les funcions visoconstructives i de l'atenció (Van den Berg i cols., 2009 per revisió).

Els estudis transversals que investiguen la relació entre la cognició i la pressió arterial evidencien resultats controvertits, alguns d'ells troben associacions positives mentre que d'altres no mostren cap associació amb la cognició (Desmond i cols., 1993) o una lleugera relació d'U invertida (Morris i cols., 2002). Pel que fa als estudis longitudinals, els resultats són més consistents i la majoria dels estudis vinculen una elevada pressió arterial i el deteriorament cognitiu (Birns i cols., 2009 per revisió). S'han detectat petites diferències entre els resultats dels estudis que han avaluat l'efecte de la HTA en mostres de mitjana edat respecte a les mostres de subjectes vells. Els estudis amb persones d'edat més avançada (més de 65 anys) no aconsegueixen reflectir de manera tant clara l'associació entre les funcions cognitives i la HTA (van den Berg i cols., 2009).

Durant els últims anys s'ha relacionat la HTA amb canvis estructurals com lesions profundes observades en pacients hipertensos amb infarts llacunars (Staals i cols., 2009), canvis en SB (Sierra i cols., 2004) i SG (Gianaros i cols., 2006; den Heijer i cols., 2005), així com augment dels ventricles laterals (Salerno i cols., 1992). En un estudi longitudinal els autors mostren que el risc de manifestar lesions de SB en pacients amb HTA augmenta en aquells que pateixen HTA de llarga evolució (més de 20 anys) (de Leeuw i cols., 2002). De la mateixa manera un increment de la pressió arterial en un període de 5 anys s'ha relacionat amb un augment de l'atròfia cerebral i de lesions subcorticals (Goldstein i cols., 2005).

Nitkunan i cols., (2008a) relacionen la hipertensió i la disfunció o pèrdua axonal. Els autors observen un increment de la mitjana de difusivitat i una disminució de l'anisotropia fraccional obtingudes per DTI en un subgrup de subjectes hipertensos, aquestes mesures correlacionen amb N-acetil aspartat que és una marcador d'integritat neuronal obtingut mitjançant espectroscòpia per ressonància magnètica. Estudis recents mostren canvis similars en els parametres de DTI en

pacients hipertensos tant en àrees anteriors com posteriors del cervell i emfatitizen el paper del risc vascular com un element modificador de l'efecte de l'envelliment sobre la SB (Kennedy i cols., 2009b).

Les alteracions cognitives vinculades amb la HTA s'han relacionat amb alteracions estructurals; els canvis en SG i SB d'aquests pacients s'associen a pitjor execució de tasques de velocitat de processament, memòria a curt termini (Gianaros i cols., 2006), atenció (Sierra i cols., 2004) i funcions executives (Raz i cols., 2003).

1.4.4 Resistència a la insulina i diabetis.

Alguns autors suggereixen que el declivi cognitiu associat a la diabetis o a la resistència a la insulina es dona en dos moments rellevants de la vida, durant la primera infantesa i després dels 65 anys (Biessels i cols., 2008). Tot i així, d'altres treballs proposen que aquestes alteracions podrien afectar al llarg de la vida comportant canvis cognitius i estructurals als subjectes que les manifesten, i afectant posteriorment a l'envelliment.

L'alt nivell de glucosa en dejú ha estat relacionat amb la demència vascular i la demència d'Alzheimer (Carantoni i cols., 2000), i la diabetis s'ha vinculat a un major risc de deteriorament cognitiu vascular (Macknight i cols., 2002).

L'alteració de la tolerància a la glucosa i l'alteració de la glucosa en dejú són manifestacions de la resistència a la insulina. Estudis longitudinals relacionen la intolerància a la glucosa amb la cognició; els autors associen aquesta condició amb pèrdua de capacitat cognitiva general (MMSE) i amb un pobre rendiment en proves de memòria en un termini de seguiment de tres anys i mig (Vanhanen i cols., 1998). Altres autors mostren de manera similar que la intolerància a la glucosa es relaciona amb la fluència verbal (Kanaya i cols., 2004). Aquests treballs emfatitzen que el dèficit cognitiu es dona si la condició d'intolerància a la glucosa és constant al llarg del seguiment, tot i així altres estudis longitudinals no coincideixen amb

aquesta proposta i no troben evidències d'associació entre la intolerància a la glucosa i la cognició (Kumari i cols., 2005).

Per altra banda, estudis transversals troben que l'alteració de la glucosa en dejú està associada a la velocitat de processament, l'atenció, la fluència verbal i la memòria en dones diabètiques (Yaffe i cols., 2004b), i amb un pitjor rendiment en proves frontals en subjectes sans (tant major com menors de 65 anys d'edat) (Abbatecola i cols., 2004).

En relació a les alteracions cognitives observades en pacients diabètics, s'ha descrit que rendeixen pitjor en diferents dominis cognitius (Manschot i cols., 2006). Les alteracions en la velocitat de processament s'han observat en adults de mitjana edat (Ryan i cols., 2000) i majors de 60 anys (Kumar i cols., 2008b) amb diabetis tipus II. També s'ha trobat correlació entre nivells alts d'hemoglobina glicosilada i un declivi moderat de la velocitat psicomotora en diabètics tipus I (*Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group* 2007). A més del dèficit en velocitat de processament s'han evidenciat alteracions de funcions executives (van den Berg i cols., 2006), memòria de treball (Sommerfield i cols., 2004) i memòria declarativa (Bruehl i cols., 2007) en diferents mostres d'adults diabètics.

Un estudi recent mostra diferències significatives en funcions executives i velocitat semàntica en pacients diabètics: s'observa una tendència a un pitjor rendiment en subjectes més vells de la mostra però no troben un efecte clar de l'edat sobre la relació entre la diabetis i la cognició. Els autors proposen que l'efecte podria ser constant al llarg dels anys, al menys en el rang de severitat i durada estudiada (Yeung i cols., 2009).

Altres estudis argumenten que en mostres de pacients diabètics majors de 85 anys es troben resultats menys evidents respecte al declivi cognitiu (van den Berg i cols., 2006). En un treball de revisió es va concloure que els dominis cognitius més comunament afectats en pacients amb alteracions del metabolisme de la glucosa

són la velocitat de processament, l'atenció i la memòria (van den Berg i cols., 2009 per revisió).

En relació al dany estructural de la prediabetis i la diabetis tipus II, diversos estudis han observat alteracions de la SB, SG i relació d'aquestes alteracions amb el perfil neuropsicològic exposat anteriorment.

En un estudi longitudinal es va relacionar el fet de patir diabetis o prediabetis a la línia base (mitjana de 5,8 anys abans) amb major mida dels ventricles cerebrals en el seguiment (subjectes de 62 ±4,5 anys d'edat). Els autors proposen la hipòtesi que una alteració microvascular causada per la diabetis i/o altres factors de risc vascular podria ser la causa del patiment de microinfarts cerebrals que ocasionarien la pèrdua de volum cerebral i, amb el temps, un deteriorament cognitiu (Knopman i cols., 2005). En relació amb aquests resultats, Kumar i cols., (2008a) observen una major atròfia cerebral i un major volum de líquid cefaloraquidi en subjectes diabètics comparant-los amb controls sans, tot i aquests resultats els autors no observen diferències significatives en el volum total de SB, SG o quantitat de lesions a la SB.

Alguns autors també han relacionat la diabetis amb canvis a la SG, especialment en estructures vinculades a la memòria, el llenguatge (den Heijer i cols., 2003; Gold i cols., 2007) i les funcions frontals (Kumar i cols., 2008a).

Altres estudis han detectat que els pacients amb diabetis tipus II tenen més alteracions a la SB profunda que els controls (Manschot i cols., 2006) així com més atròfia cortical i subcortical (Manschot i cols., 2006; Jongen i cols., 2007). Aquestes alteracions estructurals s'han relacionat amb un pitjor rendiment de l'atenció i les funcions executives (Manschot i cols., 2006), la velocitat de processament de la informació (van Harten i cols., 2007; Manschot i cols., 2006) i la memòria (Manschot i cols., 2006; Akisaki i cols., 2006).

En una comparació de pacients amb diabetis tipus I i tipus II amb controls sans (Brands i cols., 2007) els dos grups de pacients tenien perfils cognitius similars, però els pacients amb diabetis tipus II mostraven major nombre de lesions en SB i atròfia cortical. Segons els autors, aquestes alteracions podrien estar associades a la presència d'altres factors de risc vascular normalment relacionats amb el diagnòstic de diabetis tipus II.

Recentment apareixen els primers estudis que relacionen la diabetis, en aquest cas de tipus I, amb les alteracions de SB microestructurals observades a partir de la tècnica DTI. Aquests treballs mostren reducció de l'FA a la *corona radiata* i a la radiació òptica dels pacients diabètics, així com correlació dels paràmetres de DTI amb l'execució de tasques cognitives (Figura complexa de Rey i *Grooved Pegboard* test) (Kodl i cols., 2008).

En conclusió, comparant els resultats dels treballs que estudien els factors de risc que componen la SdMet de manera aïllada, s'observa que l'associació més consistent amb declivi cognitiu s'obté amb la glucosa i la hipertensió (Van den Berg i cols., 2009), mentre que els treballs que estudien la dislipèmia són els que mostren els resultats més controvertits.

1.5 Deteriorament cognitiu vascular.

1.5.1 El concepte de deteriorament cognitiu vascular.

El deteriorament cognitiu vascular (DCV) és un terme ampli que contempla un *continuum* de pacients, des d'aquells en estat de risc que no mostren un deteriorament cognitiu evidenciable fins als pacients amb diagnòstic de demència vascular, passant pels pacients amb deteriorament cognitiu lleu d'origen vascular sense criteris de demència (Desmond i cols., 2004). El DCV inclou pacients que han patit accidents vasculars cerebrals, infarts corticals múltiples, infarts subcorticals múltiples, infarts silents, infarts estratègics, malaltia de petit vas, lesions de la SB

i infarts llacunars. El DCV també està relacionat amb la malaltia d'Alzheimer quan aquesta coexisteix amb lesions vasculars (O' Brien i cols., 2003).

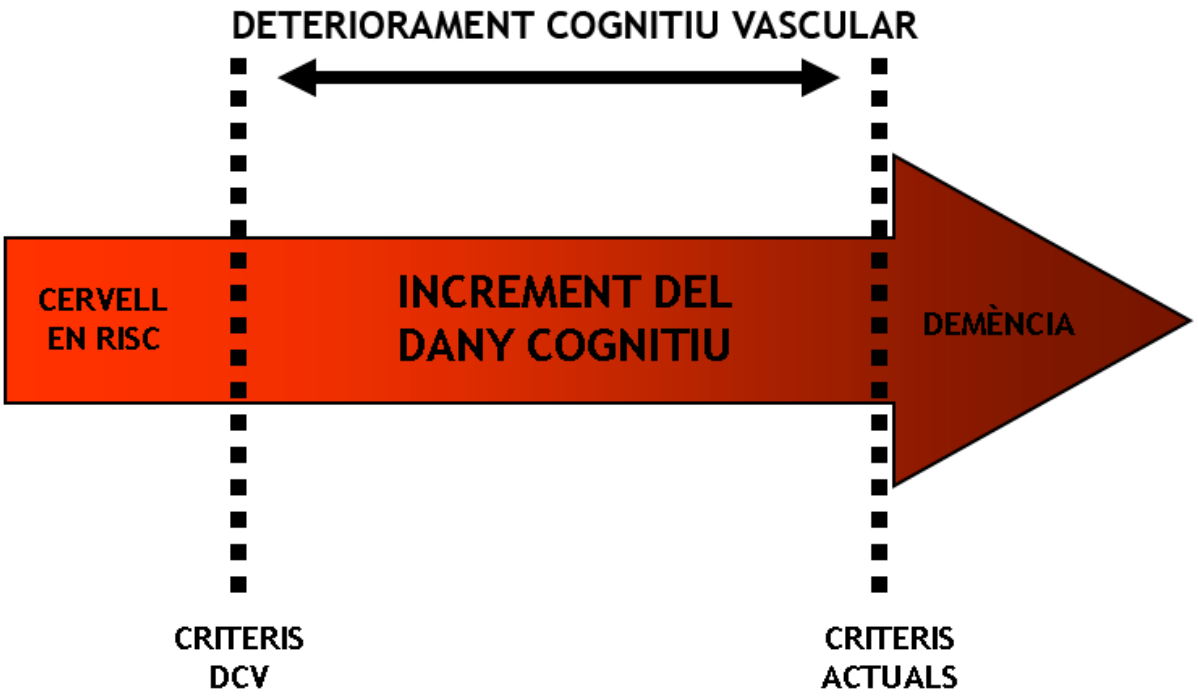


Figura 8. Deteriorament Cognitiu Vascular.

Il·lustració del concepte de cervell en estat de risc i de les diferències entre els criteris de demència vascular i el nou concepte de deteriorament cognitiu vascular. Figura adaptada de Bowler i cols., 2007.

El concepte de DCV sorgeix de la redefinició proposada per Hachinski l'any 1994 del terme demència vascular (Bowel i Hachinski, 2002). La demència vascular és la segona causa de demència associada a l'envelliment (Erkinjuntti i cols., 2002a) i actualment té més possibilitats de prevenció que d'altres demències (Hachinski i cols., 1992). La demència vascular pot ser causada tant per patologia cerebrovascular isquèmica o hemorràgica, com per dany isquèmic degut a la hipoperfusió resultant d'alteracions cardiovasculars o circulatòries. Segons les definicions clàssiques de demència, la pèrdua progressiva i irreversible de la memòria i l'afectació funcional del subjecte que interfereix amb les activitats de la vida diària són condicions imprescindibles pel diagnòstic de demència vascular. Aquests criteris encara avui estan recollits al *Diagnostic and Statistical Manual of*

Mental Disorders (DSM IV-TR, 2000) i als criteris de la *National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) (Roman, 1993). Algunes de les definicions actuals inclouen en els criteris diagnòstics l'alteració cerebral evidenciada mitjançant neuroimatge (Erkinjuntti i cols., 2002b).

A principis dels anys noranta, Hachinski i Bowler (Bowler i cols., 2002) varen proposar el nou concepte de DCV principalment per emfatitzar la diferència entre demència vascular i demència de tipus Alzheimer. Tot i que els autors reconeixen que en alguns casos es dona l'associació entre el DCV i la MA, així com l'existència de la interacció entre les dues condicions, destaquen la importància de poder identificar el DCV quan es presenta sense relació amb la MA. Els autors insisteixen en que no és necessari incloure l'afectació progressiva i irreversible de la memòria com a criteri per a diagnosticar el DCV ja que aquesta alteració no és constant en els pacients amb afectació cognitiva associada a patologia cerebrovascular. En segon lloc, l'afectació de les activitats de la vida diària és un criteri restrictiu i comporta la identificació de casos molt avançats de patologia cerebrovascular on les possibilitats d'intervenció són reduïdes. Per últim, en aquest tipus de pacients no sempre és evidenciable una afectació cerebral focal o una alteració cerebral detectable per tècniques de neuroimatge convencionals. Aquest criteri limita la detecció precoç dels pacients durant etapes de DCV inicials. Els autors argumenten que el nou concepte de DCV, a diferència de l'etiqueta demència vascular, és un terme paraigües que permet incloure totes les formes de deteriorament cognitiu secundàries a patologia cerebrovascular.

Des dels inicis de la proposta del concepte, Hachinski va indicar la falta d'uns criteris formals per definir el DCV. Els autors consideraven que hi havia d'haver més dades respecte a la neuropsicologia i la neuroimatge de cadascun dels subgrups etiològics que poden produir DCV per tal de poder definir uns criteris específics (Bowler and Hachinski, 2002). Altres autors van estar d'acord amb la crítica i puntualitzaven la relació entre el DCV i les manifestacions típiques de l'envelliment normal, així com la falta de criteris objectius que permetessin

realitzar amb garanties la tasca clínica i de recerca (Sachdev, 1999). Durant uns anys, el concepte DCV s'ha fet servir amb poca precisió i això ha comportat confusió respecte als resultats dels treballs que l'estudiaven. Recentment aquesta situació ha canviat, i tot i que no s'han establert criteris estrictes pel diagnòstic del DCV, un grup d'experts ha elaborat unes recomanacions per abordar el DCV a l'àmbit clínic i de recerca d'una manera sistemàtica (Hachinski i cols., 2006). D'aquesta manera es recomana la recollida de dades demogràfiques i clíniques, així com es detallen protocols neuropsicològics i de neuroimatge. Concretament, es suggereix orientar l'exploració neuropsicològica d'aquests pacients cap a l'obtenció de dades respecte al rendiment en tasques executives i de velocitat de processament de la informació ja que aquestes són sensibles a les alteracions fronto-subcorticals típicament manifestades en el DCV. Per altra banda, els protocols de neuroimatge recomanats especifiquen l'ús d'imatges de RM (de potencia mínima 1.0 Tesla) respecte a les altres tècniques (tomografia axial computaritzada). Entre les seqüències de RM sensibles al dany subjacent al DCV es destaquen les *3D T1-weighted, T2-weighted, Fluid-Attenuated Inversion Recovery, and Gradientecho*. També s'emfatitza l'obtenció de seqüències de difusió ja que demostren alta sensibilitat del dany en la SB característic en aquests pacients. Per últim s'aconsella l'ús de mesures quantitatives respecte a les mesures qualitatives, tot i que no es descarta la seva utilitat en estudis de grans cohorts.

Actualment, el DCV és altament prevalent a la població clínica i consumeix una considerable quantitat de recursos econòmics (Rockwood i cols., 2002). Un estudi de seguiment de l'estat de DCV l'ha relacionat amb major nombre de pacients ingressats, dependents i amb deteriorament cognitiu greu (Frisoni i cols., 2002), En efecte, l'estudi dels factors de risc i el desenvolupament de programes de prevenció del DCV podrien ser opcions efectives des d'una perspectiva econòmica (Hill i cols., 2005).

En aquest sentit, el nou terme permet identificar el deteriorament cognitiu en diferents estadis de la malaltia cerebrovascular i alhora detectar el cervell en estat de risc. Bowler i Hachinski (2002) proposen que tant les persones amb diagnòstic de factors de risc vascular com les persones que han patit una alteració

cerebrovascular s'haurien de considerar com a possibles candidats al diagnòstic de DCV. La identificació dels estats de risc i dels factors que comporten aquest risc permetrà realitzar tractaments i programes de prevenció per evitar un futur deteriorament.

1.5.2 Patofisiologia del DCV: el DCV de tipus subcortical.

El concepte de DCV inclou un grup ampli de síndromes clíniques que estan relacionades amb diferents mecanismes vasculars i canvis cerebrals. El dany associat a DCV no es limita a la zona focal de la lesió (Erkinjuntti i cols., 2002a). El dany transitori o permanent causat per la isquèmia cerebral també té conseqüències a la zona perilesional (penombra) i a les zones allunyades de la lesió però connectades funcionalment a les àrees lesionades (diasquisis).

El tipus majoritari de DCV és el causat pel dany vascular subcortical, que representa entre el 36 % i el 67 % dels casos de DCV (Chui i cols., 2001). Segons els estudis clínics aquest és el tipus de DCV més homogeni i amb una evolució més previsible. L'etiologia majoritària d'aquesta patologia és el dany de petit vas. Els principals canvis cerebrals associats a la patologia de petit vas són les alteracions de SB subcortical i els infarts llacunars (Erkinjuntti i cols., 2002a).

Les lesions per dany de petit vas s'associen a diversos mecanismes. Entre aquests mecanismes es troben l'oclusió del lumen arterial que comporta un infart llacunar complet i l'estenosi crítica de múltiples petits vasos, situació que provoca hipoperfusió i infarts incomplets. Els infarts complets estan relacionats amb isquèmia aguda i severa, com a conseqüència hi ha necrosis i pèrdua de tots els elements del teixit cerebral. Els infarts incomplets comporten una isquèmia crònica, menys severa i amb una alteració progressiva i selectiva dels elements del teixit cerebral en funció de la seva vulnerabilitat (Chui i cols., 2001). Per altra banda, el dany de petit vas es relaciona amb canvis arterioscleròtics que provoquen alteracions a les petites artèries i arterioles localitzades a la SB profunda i als ganglis basals. Aquests vasos disminueixen la seva capacitat d'autoregulació, de

manera que tenen dificultats per dilatar-se o contraure's en resposta a la variació de la pressió sanguínia (Pantoni i cols., 2002).

La disminució de la integritat de la SB lligada a la patologia vascular subcortical es pot relacionar també amb l'alteració de la barrera hematoencefàlica. En condicions com la hipertensió crònica la barrera hematoencefàlica pot augmentar la seva permeabilitat permetent el transport de partícules tòxiques fins el parènquima cerebral (Pantoni i cols., 2002).

Per últim, els canvis cerebrals relacionats amb DCV poden relacionar-se amb l'angiopatia amiloide cerebral. Aquest fenomen es caracteritza per la deposició d'amiloide extracel·lular als vasos, generalment a les artèries cerebrals petites i mitjanes però també en cert grau als capil·lars i a les venes. L'angiopatia amiloide cerebral afecta principalment a les estructures de SG profunda, la SB subcortical i el cervell basal. Aquesta manifestació afecta a la vasculatura cerebral durant el procés d'envelliment però a més està associada a patologia cerebral greu com l'hemorràgia cerebral i la MA (Pantoni i col., 2002; Selnes i cols., 2006). De fet, l'aparició de les lesions de la SB sovint observades en malalts d'Alzheimer podria ser deguda a la combinació de canvis arterioscleròtics i canvis amiloides en aquests malalts.

La neuropatologia associada a les alteracions de la SB observada en els pacients amb DCV de tipus subcortical inclou els fenòmens d'espongiosis (vacuolització de les estructures de la SB), *état criblé* (eixamplament dels espais perivasculars), desmielinització, pèrdua axonal, canvis als oligodendròcits, canvis a les cèl·lules glials i petites isquèmies amb o sense destrucció de teixit cerebral (Erkinjuntti i cols., 1996).

1.5.3 Canvis cerebrals estructurals associats al DCV de tipus subcortical.

L'afectació de les estructures cerebrals típicament associades a la patologia vascular subcortical comporta l'alteració de la SB periventricular i profunda,

afectant especialment el *genu*, la càpsula interna, la *corona radiata* anterior, i el centre semioval anterior. Els infarts llacunars complets es poden localitzar als ganglis basals, tàlem, càpsula interna, *corona radiata* i SB frontal (Erkinjuntti i cols., 2002a). Diversos estudis mostren alteracions de l'estructura cerebral del pacients amb DCV de tipus subcortical, entre els més rellevants s'observa presència d'atròfia cortical, canvis a les estructures temporals i de manera més consistent alteracions de la SB (DeCarli i cols., 2002).

Les alteracions en estructures hipocàmpiques han estat descrites en grups de pacients amb demència vascular respecte als grups control (Fein i cols., 2000). També s'ha observat atròfia bilateral del *girus* parahipocàmpic i de l'hipocamp dret en pacients amb DCL de tipus vascular (Grau i cols., 2007). Recentment, Jokinen i cols., (2009) han observat una major atròfia temporal medial en pacients amb evidències de patologia vascular subcortical. En una treball de revisió DeCarli i cols., (2002) conclouen que la patogènesi de l'atròfia hipocàmpica en el DCV subcortical és variable i podria reflectir la combinació de patologia isquèmica i degenerativa.

Les lesions de la SB són l'alteració cerebral més àmpliament associada al DCV de tipus subcortical. Les lesions de la SB poden ser de diferents tipus, les més conegudes son les lesions periventriculars i les lesions de la SB subcortical profunda. Les causes i conseqüències d'aquestes lesions no es coneixen totalment però fins al moment les alteracions de la SB profunda i subcortical s'han relacionat amb la història de factors cardiovasculars i les hiperintensitats periventriculars s'han vinculat al procés d'envelliment (Barber i col., 2000). Aquestes últimes es troben majoritàriament al voltant de les banyes anteriors i posteriors dels ventricles laterals. Les lesions de SB afecten especialment els circuits fronto-subcorticals, fet que explica les manifestacions cognitives i conductuals associades a la patologia vascular de petit vas (Erkinjuntti i cols., 2002a, O'Brien i cols., 2003). Per altra banda, alguns autors proposen que les lesions de SB afecten preferentment les grans fibres d'associació (com per exemple el *cingulum*, el fascicle longitudinal superior i el fascicle fronto-occipital) comportant dèficits de

connexió i alteració de les funcions executives. Aquestes dues explicacions no són mútuament excloents i tots dos mecanismes poden estar afectant la cognició dels pacients amb DCV subcortical (Chui i cols., 2007).

Per mitjà de tècniques de neuroimatge es pot quantificar la càrrega de lesions de SB cerebral aplicant mètodes semiautomàtics de recompte de lesions. Aquestes mesures han permès establir algunes relacions entre l'aparició de les lesions de SB i la cognició (Wright i cols., 2008 ; Carey i cols., 2008), tot i així, aquests estudis han mostrat resultats poc consistents. Durant els darrers 10 anys, s'ha estès l'ús de noves tècniques de neuroimatge com la DTI que permet obtenir imatges que evidencien el canvi de la microestructura cerebral associat al DCV. Recentment s'ha observat que aquesta tècnica és més sensible per detectar el dany a la SB que altres seqüències estàndard (Taylor i cols., 2007). Estudis amb DTI permeten observar els canvis de la SB aparentment normal (O'Sullivan i cols., 2001b) i establir correlacions entre els indicadors d'alteració de la SB i l'execució de tasques cognitives, com les funcions executives en pacients amb leucoaraiosi (O'Sullivan i cols., 2004). En un estudi de 35 pacients amb infarts llacunars i leucoaraiosi les alteracions de les funcions executives correlacionaven amb les mesures de DTI mentre que el volum cerebral, el nombre d'infarts llacunars o el nombre de lesions de SB no correlacionaven amb la cognició. Vint-i-set subjectes van ser sotmesos a un estudi de seguiment al cap d'un any i es va comprovar que hi havia canvis detectables en els paràmetres de DTI mentre que no hi havia canvis substancials en la cognició ni en les altres mesures de RM (Nitkunan i cols., 2008b). Recentment, s'ha evidenciat diferències en mesures de DTI en pacients amb DCV subcortical en fibres calloses, aquestes mesures correlacionen amb les alteracions cognitives, específicament amb la velocitat de processament (Correia i cols., 2008).

1.5.4 Perfil cognitiu associat al DCV.

El perfil cognitiu associat al DCV varia en funció del subjecte i depenent del punt on es trobi del *continuum* que recull el concepte de DCV (Figura 8).

En referència al perfil cognitiu propi de l'estat de demència vascular, existeixen característiques cognitives i conductuals concretes en funció del subtipus de demència vascular descrita (post-infart, multi infart, per infart estratègic, hemorràgia intracerebral, MA amb patologia cerebrovascular o demència vascular subcortical). En general es caracteritza perquè els pacients mostren afectació inicial de l'atenció i de les funcions executives. A més, s'observa una disminució de la velocitat de processament de la informació i de la velocitat psicomotora. La memòria episòdica està relativament preservada comparada amb altres tipus de memòria i la producció del llenguatge (la fluència verbal i el component motor) pot estar lleument alterada mentre que altres aspectes del llenguatge tendeixen a estar preservats (Desmond i cols., 2004). Altres funcions cognitives poden estar afectades en funció de l'afectació del substrat anatòmic de cada pacient. La simptomatologia psiquiàtrica és comuna i important en aquest pacients, els canvis en els estats d'ànim, la simptomatologia depressiva, la labilitat emocional i l'apatia són manifestacions típiques de la demència vascular (Lind i cols., 2002).

En relació als estats menys greus de DCV en els que no es compleixen els criteris clàssics de demència (deteriorament cognitiu vascular no demència (DCV-ND)), diversos estudis han trobat un perfil neuropsicològic similar al de la demència vascular caracteritzat per disfunció executiva (abstracció, flexibilitat i memòria de treball), alentiment psicomotor i en alguns casos lleus dèficits de memòria immediata (Garrett i cols., 2004; Sachdev i cols., 2004).

El deteriorament cognitiu lleu (DCL) és un concepte que implica un estat de deteriorament cognitiu sense demència. El DCL de tipus amnèsic va ser el primer subtipus de DCL descrit per Petersen l'any 1999 (Petersen i cols., 1999) i actualment està àmpliament acceptat com a un estadi de risc previ a la MA. Durant els anys posteriors, s'han proposat diferents subtipus de DCL, entre ells el DCL no amnèsic i el DCL multi domini. Aquestes condicions inclouen l'afectació de funcions cognitives diferents a la memòria en un estadi inicial de deteriorament. Aquests nous subtipus no es relacionen exclusivament amb un tipus de demència però alguns autors suggereixen que el DCL multi domini podria ser un estat preclínic de

demència vascular (Petersen i cols., 2008). Zanetti i cols., (2006) realitzen un estudi de seguiment durant 3 anys i observen que el 65 % de subjectes amb DCL de tipus amnèsic a la línia base romanen estables al seguiment, mentre que un 35% manifesten la MA. De manera similar, el 74% de pacients amb DCL multi domini es mantenen estables mentre que el 26% són diagnosticats de demència vascular. En aquest estudi el diagnòstic de DCL multi domini estava relacionat amb major presència de factors de risc vascular com la hipertensió, i amb més presència de dany vascular subcortical observat amb neuroimatge. D'entre les diferents proves neuropsicològiques administrades, els pacients amb DCL multi domini presenten una execució pobre en atenció, flexibilitat mental i velocitat de processament de la informació. Altres estudis mostren que el DCL associat a patologia vascular es diferencia del DCL no associat a patologia vascular en proves d'atenció, velocitat, funcions visoespacials i funcions executives. A més, la majoria de pacients inclosos a la categoria DCL associat a patologia vascular són classificats com a DCL multi domini (Nordlund i cols., 2007).

Durant els últims anys, l'estadi de "*cervell en estat de risc vascular*" (descrit per Hachinski com l'inici del *continuum* englobat en el terme DCV) ha estat vinculat a diferents factors. Determinades condicions de salut i estils de vida s'han relacionat amb més predisposició de patir DCV. El control dels factors de risc vascular com la hipertensió, la diabetis, la dislipèmia i l'obesitat s'associa a un increment de la predisposició de DCV (veure apartat 1.4 per revisió). Per altra banda, la ingesta d'una dieta equilibrada (Scarmeas i cols., 2006), i el control en el consum de tòxics com l'alcohol o el tabac (Solfrizzi i cols., 2007, Reitz i cols., 2007a) s'ha relacionat recentment amb menys deteriorament cognitiu.

Especialment interessants són els treballs realitzats per alguns autors avaluant el perfil cognitiu dels estats preclínics de DCV. Garrett i cols., (2004) avaluen la diferència entre demència vascular, DCV-ND i "*cervell en estat de risc vascular*". Tot i que els autors troben una millor execució d'aquest últim grup respecte a les condicions clíniques, els subjectes classificats com a "*cervell en estat de risc vascular*" no obtenen puntuacions clínicament alterades a les proves

neuropsicològiques. Aquests autors però, no comparen els subjectes amb risc vascular amb subjectes de la mateixa edat totalment sans, i només comparen les seves puntuacions amb dades normatives. Altres autors estudien subjectes sense deteriorament cognitiu que progressen a DCV després de 5 anys de seguiment i mostren un pitjor rendiment a la línia base en alguns tests neuropsicològics de memòria, raonament abstracte, velocitat i funcions executives (*Free Recall measure of Buschke's Cued recall Test*, subtest de semblances del WAIS-R, subtests de cubs del WAIS-R, subtest de clau de numeros del WAIS-R i fluencia semàntica) (Ingles i cols., 2007). Aquest estudi mostra com es poden detectar diferències subtils en les funcions cognitives dels pacients en estats prodròmics de DCV, que es posen de manifest anys abans de poder fer un diagnòstic clínic. Recentment, els pacients amb 3 factors de risc vascular o més (cervell amb alt estat de risc vascular) s'han caracteritzat per l'alteració del component executiu i psicomotor, així com la preservació del component mnèsic (Wiederkehr i cols., 2009).

Alguns estudis proposen l'efecte aïllat d'alguns factors de risc vascular sobre la cognició mentre que d'altres creuen en l'efecte acumulatiu i fins i tot sinèrgic d'aquests factors, tal i com s'ha proposat en el cas de la SdMet (Yaffe i cols., 2007b).

2. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS

2. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS

La SdMet és un conjunt de factors de risc vascular altament prevalent en la població i que s'incrementa durant la vellesa. El seu diagnòstic ha estat associat a un major risc de patologia cerebrovascular.

L'afectació cerebrovascular és una de les variables que condiciona el deteriorament cognitiu i els canvis estructurals observats durant la vellesa. S'ha evidenciat que el diagnòstic al llarg de la vida dels factors de risc vascular de la SdMet té una influència sobre el sistema nerviós central durant l'envelliment (Dik i cols., 2007;) i potencia l'envelliment patològic (Razay i cols., 2007; Vanhanen i cols., 2006; Roriz-Cruz i cols., 2007b). D'aquesta manera, l'efecte dels factors de risc vascular pot causar deteriorament cognitiu vascular, especialment deteriorament cognitiu vascular de tipus subcortical (Bowler i Hachinski, 2002).

El deteriorament cognitiu vascular de tipus subcortical està associat a l'alteració estructural de les fibres de SB cerebral, mostrant una afectació de predomini anterior, afectant els circuits fronto-subcorticals (Erkinjuntti i cols., 2002a; O'Brien i cols., 2003; Chui i cols., 2007). Aquest patró s'ha estudiat mitjançant diverses tècniques de neuroimatge i s'ha associat a un perfil cognitiu específic,

caracteritzat per l'alteració de velocitat de processament de la informació i de les funcions executives (Wright i cols., 2008).

La presència de la SdMet durant la vellesa podria comportar una situació de "*cervell en estat de risc vascular*", manifestant un perfil cognitiu i una alteració de l'estructura cerebral específica, indicadora d'un estadi inicial de patologia vascular subcortical. L'efecte d'aquesta situació podria interferir amb l'envelliment amb èxit.

2.1 Estudi 1. Alentiment de la velocitat de processament i disfuncions executives en pacients amb Síndrome Metabòlica.

Hi ha una creixent evidència de la influència de la SdMet en el rendiment cognitiu general durant la vellesa (Yaffe i cols., 2007a; Lee i cols., 2009) però només alguns estudis han avaluat la presència d'alteració de funcions cognitives concretes en aquests pacients utilitzant una exploració neuropsicològica àmplia (Dik i cols., 2007; Komulainen i cols., 2007). Fins al moment, pocs estudis han aplicat un disseny de cas-control que permetés veure els efectes de la SdMet en comparació amb subjectes sense la SdMet (Van den Berg i cols., 2008). A més, aquests treballs no han estudiat l'efecte aïllat de la SdMet evitant la patologia associada a aquesta. Tampoc no s'ha controlat l'efecte de la possible presència aïllada de factors de risc que composen la SdMet en el grup control. La identificació de patrons cognitius associat a la SdMet, quan aquesta no ha comportat complicacions associades, permetria disposar d'indicadors del dany cerebrovascular inicial, facilitant la detecció precoç i la prevenció de possibles fases de deteriorament cognitiu vascular posteriors.

Estudis anteriors mostren el dèficit de la velocitat de processament de la informació entre les alteracions cognitives més consistentment associades a la SdMet. Aquests resultats estan d'acord amb els dèficits descrits quan s'estudia de manera aïllada la presència dels factors de risc vascular que composen la SdMet. Aquesta alteració cognitiva evidencia l'afectació crònica del SNC, i mostra l'afectació predominant de les àrees més sensibles a la patologia cerebrovascular

durant l'envelliment, és a dir a la SB, predominantment del lòbul frontal (Tisserand i cols., 2003).

L'objectiu d'aquest treball és estudiar el perfil cognitiu de la SdMet a partir d'una extensa avaluació neuropsicològica. Per aquest motiu s'utilitza un disseny cas-control, on els participants no mostren patologia associada o complicacións de la SdMet i els membres del grup control no pateixen cap dels factors de risc de la SdMet.

2.1.1 Hipòtesis.

Basant-nos en la literatura prèvia presentada a la introducció hipotetitzem que:

1. El grup de subjectes amb diagnòstic de SdMet mostrarà un perfil cognitiu característic, significativament diferent al grup de controls sans.
2. El perfil neuropsicològic es caracteritzarà pel dèficit en funcions cognitives relacionades amb la integritat de les connexions de SB, específicament del lòbul frontal. Per tant el perfil mostrat indicarà un rendiment menor en la velocitat de processament de la informació així com en funcions executives.

2.2 Estudi 2. Canvis microestructurals de la substància blanca en pacients amb Síndrome Metabòlica: un estudi de *Diffusion Tensor Imaging*.

Recentment han aparegut els primers estudis que vinculen la SdMet amb una afectació estructural al SNC. D'aquesta manera s'ha relacionat la SdMet amb la patologia vascular de petit vas, evidenciada per la presència d'infarts cerebrals silents i hiperintensitats de SB periventricular (Known i cols., 2006; Bokura i cols., 2008). Aquests resultats mostren una lleu afectació de la SB dels pacients, mitjançant tècniques de RM convencionals. La presència aïllada de factors de risc vascular de la SdMet també ha estat relacionada amb aquest tipus de lesions a la SB (Jagust i cols., 2005; Lee i cols., 2009; Staals i cols., 2009).

La detecció de les alteracions estructurals en pacients amb SdMet pot estar relacionada amb patologia associada a la SdMet, així com amb l'efecte aïllat d'algun dels factors de risc vascular que la composen. Fins al moment no s'ha estudiat l'alteració de la SB cerebral relacionada amb la SdMet en pacients sense complicacions associades. A més, les evidències que relacionen la presència de les alteracions de la SB en aquests pacients amb l'efecte de factors de risc independents són controvertides (Kwon i cols., 2006; Park i cols., 2008b; Bokura i cols., 2008).

Les noves tècniques de ressonància magnètica, com la tècnica DTI detecten alteracions subtils de la microestructura de la SB. Aquesta tècnica obté indicadors de la integritat de les fibres de SB (FA) així com de la difusivitat de l'aigua (ADC) (Mori i cols., 2006), i permet observar canvis de la SB aparentment normal (O'Sullivan i cols., 2001b). Estudis recents mostren un patró d'alteració de la microestructura de la SB de predomini anteroposterior associat a l'envelliment (Salat i cols., 2009), i relacionat també amb la presència de factors de risc vascular (Kodl i cols., 2008). Aquest patró evidencia una afectació de la SB de predomini frontal.

L'objectiu d'aquest treball és estudiar el patró de deteriorament de la microestructura de SB cerebral dels pacients amb diagnòstic de SdMet indicador d'un estat inicial de patologia vascular subcortical. Per aquest motiu es compara un grup de pacients amb SdMet sense complicacions associades, amb un grup de pacients sans sense cap factor de risc vascular de la SdMet. Per tal de poder detectar canvis subtils de la SB en aquests pacients, s'aplicarà la tècnica DTI utilitzant una aproximació *Voxel Based Morphometry*.

2.2.1 Hipòtesis.

Basant-nos en la literatura prèvia presentada a la introducció hipotetitzem que:

1. El grup de subjectes amb diagnòstic de SdMet mostrarà diferències subtils de la microestructura de la SB respecte al grup de controls sans.

2. Les diferències observades indicaran una pèrdua de la integritat de la SB i un augment de la difusivitat de l'aigua, evidenciades per una disminució dels valors d'FA i un increment dels valors d'ADC respectivament.
3. El patró de deteriorament observat mostrarà una alteració de les fibres de SB predominantment del lòbul frontal.

2.3 Estudi 3. Relació entre l'anisotropia fraccional de la substància blanca i l'alentiment de la velocitat de processament dels pacients amb Síndrome Metabòlica.

La literatura presentada anteriorment planteja que la SdMet està relacionada amb un alentiment de la velocitat de processament de la informació (van den Berg i cols., 2008), així com amb una subtil alteració microestructural de la SB cerebral (Bokura i cols., 2008). Fins al moment no tenim coneixement de treballs que hagin relacionat directament les alteracions de SB en els pacients amb SdMet amb el rendiment cognitiu d'aquests.

Alguns estudis anteriors han relacionat el rendiment en tasques de velocitat de processament de la informació amb l'alteració dels principals feixos de SB cerebral que permeten la comunicació entre diverses zones del cervell; l'alentiment ha estat relacionat amb canvis de la SB del lòbul frontal i especificament del cos callós anterior (Kennedy i cols., 2009a). El cos callós s'ha relacionat amb l'alentiment tant en estudis d'envelliment normal (Sullivan i cols., 2008) com en l'estudi dels factors de risc vascular de manera aïllada (Kodl i cols., 2008).

Normalment l'efecte de la SdMet no es considera una variable de control en els estudis de l'envelliment, tot i que s'ha demostrat amb anterioritat que la SdMet està associada a un envelliment patològic (Kalmijin i cols., 2000; Yaffe i cols., 2004a; Ho i cols., 2008; Lee i cols., 2009).

L'objectiu d'aquest treball és estudiar la relació entre el rendiment en la velocitat de processament de la informació, característica principal del perfil neuropsicològic de la SdMet, i els canvis microestructurals de la SB en els dos grups d'estudi. Per aquest motiu s'estudiarà la correlació entre les variables cognitives, segons una exploració neuropsicològica, i els valors d'FA obtinguts mitjançant la tècnica DTI, per a cada grup de manera independent.

2.3.2 Hipòtesis.

Basant-nos en la literatura prèvia presentada a la introducció hipotetitzem que:

1. En el grup de pacients, el rendiment en tasques de velocitat de processament correlacionarà negativament amb els valors d'FA.
2. La relació entre l'alentiment de velocitat de processament de la informació i els indicadors dels canvis microestructurals de la SB dels pacients amb SdMet es donarà principalment al cos callós.

3. MÈTODES

3. MÈTODES

3.1 Subjectes.

La mostra d'estudi està formada per pacients procedents de dos Centres d'Atenció Primària (CAP) de la província de Barcelona: el CAP de Sant Just Desvern i el CAP Canaletes de Cerdanyola del Vallés. Tots els subjectes van participar de manera voluntària a l'estudi i van signar un consentiment informat.

3.1.1 Selecció dels participants.

Un equip mèdic va revisar les 600 histories mèdiques dels usuaris dels centres d'atenció primària que voluntàriament van sol·licitar participar a l'estudi.

Després de fer una selecció inicial per part de l'equip mèdic, tots els possibles participants van completar una entrevista per tal de comprovar la informació recollida a les seves histories mèdiques i recollir informació demogràfica. Entre les dades recollides, van ser de principal importància l'edat, el nivell educatiu mesurat en anys i el nivell d'ocupació. Aquest darrer es va diferenciar entre nivell baix (treballs manuals, persones sense formació especialitzada), mitjà (professionals tècnics qualificats o treballadors que requerissin formació

especialitzada mínima) o elevat (professionals de camps que requereixen formació de segon o tercer cicle universitari).

Es van obtenir les dades de glucosa, colesterol HDL i TG de tots els participants a partir de les analítiques de sang realitzades als laboratoris de referència dels CAP. La mesura de pressió arterial i de la circumferència de la cintura van ser recollides durant la visita inicial.

Durant l'entrevista es va mesurar la capacitat cognitiva general a partir del MMSE (Lezak i cols., 2004), aquesta mesura és àmpliament utilitzada com a instrument de cribratge de deteriorament, i s'ha relacionat en estudis anteriors amb el diagnòstic de la SdMet (Roriz-Cruz i cols., 2007a; Dik i cols., 2007; Yaffe i cols., 2007b; Ho i cols., 2008; Yaffe i cols., 2009).

L'entrevista també incloïa l'obtenció d'una mesura estimada del quocient intel·lectual dels participants a partir del subtest de Vocabulari de l'escala d'intel·ligència per adults de Wechsler 3a edició (WAIS-III) (Wechsler 1999). El nivell del subtest de vocabulari (WAIS-III) ha estat considerat una indicació de la capacitat mental general de subjectes sans i amb una correcta socialització (Lezak i cols., 2004).

A la mateixa sessió els participants van respondre l'entrevista clínica *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders* (First i cols., 1999) modificada, per tal d' excloure trastorns psiquiàtrics majors.

Els seleccionats per a participar a l'estudi complien els criteris d'inclusió i d'exclusió que es detallen als següents punts.

3.1.1.1 Criteris d'inclusió de la mostra.

- Edat compresa entre 50 i 80 anys.
- Alfabetització.

- Dominància manual dreta avaluada mitjançant el Test d'Edimburgh (Peña-Casanova, 2005).
- Els subjectes que formaven part del grup de pacients havien de complir amb els criteris diagnòstics de la SdMet segons *the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III)* (Taula 4) (Grundy i cols., 2005).
- Els subjecte del grup de controls no havien d'estar diagnosticats de cap dels factors de risc vascular inclosos en els criteris diagnòstics de la SdMet segons *(NCEP ATP-III*) (Taula 4) (Grundy i cols., 2005).

3.1.1.2 Criteris d'exclusió de la mostra.

- Historia de trastorns del desenvolupament.
- Patologia neurològica, hematològica, hormonal, nutricional o oncològica.
- Dèficits visuals o auditius sense correcció.
- Indici de demència evidenciat a partir de puntuacions inferiors a 26 punts al MMSE (Lezak i cols., 2004) i per la presència de puntuacions inferiors a 8 punts a l'avaluació de les pràxies bilaterals (subtest de d'imitació de postures bilaterals complexes del Test Barcelona Revisat (Peña-Casanovas, 2005).
- Estimació del quocient d'intel·ligència inferior a 85 punts avaluat amb el subtest de vocabulari del WAIS-III (Wechsler 1999).
- Abús de drogues o alcoholisme, definit com a un consum superior a 28 unitats de begudes estàndard (UBE) per setmana en homes i 17 UBE per setmana en dones (Robledo i cols., 2007).

Taula 4. Criteris pel diagnòstic de la Síndrome Metabòlica segons NCEP ATP-III (Grundy i cols., 2005). El diagnòstic requereix la presència de com a mínim 3 dels 5 factors de risc vascular següents:

Mesura clínica	Punts de tall
Circumferència de la cintura elevada	≥ 102 cm pels homes ≥ 88 cm per les dones
Nivell alt de triglicèrids	≥ 150 mg/dL o en tractament
Nivell baix de colesterol-HDL	< 40 mg/dL pels homes < 50 mg/dL per les dones o en tractament
Pressió arterial elevada	≥ 130 mm Hg pressió arterial sistòlica o ≥ 85 mm Hg pressió arterial diastòlica o en tractament
Nivell de glucosa en dejú elevat	≥ 100 mg/dL o en tractament

HDL= High Density Lipoproteins.

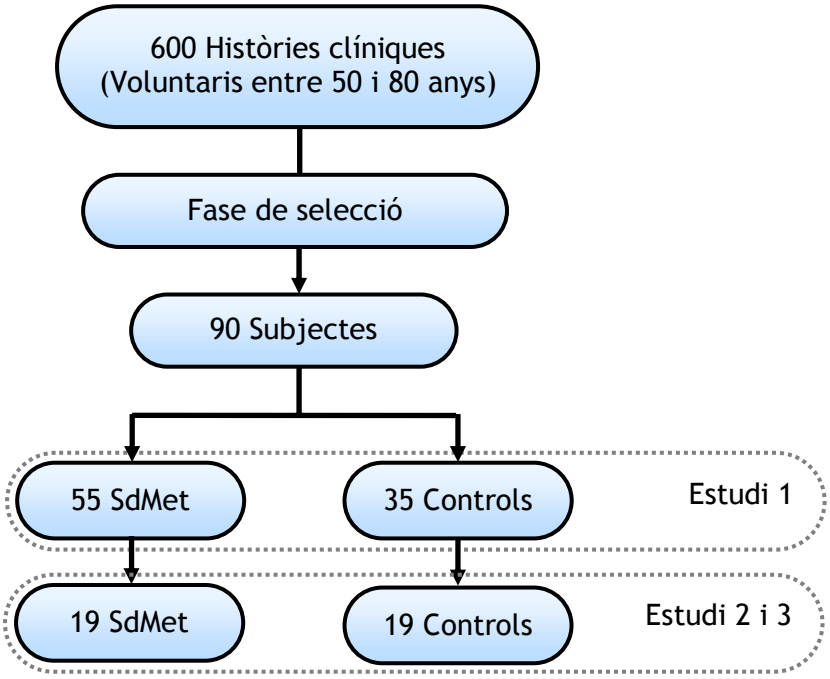


Figura 9. Esquema de selecció de la mostra dels estudis.

3.1.2 Subjectes de l'Estudi 1.

Per l'estudi neuropsicològic es van seleccionar 90 participants, 55 dels quals complien criteris diagnòstics de la SdMet segons NCEP ATP-III (Grundy i cols., 2005) i 35 eren controls sans sense cap factor de risc vascular de la SdMet.

Les característiques demogràfiques del grup de pacients i controls s'especifiquen a les taules 5 i 6.

Taula 5. Estudi 1. Característiques demogràfiques de la mostra (I).

	Síndrome Metabòlica		**Controls**	
	M (DT)	**Rang**	**M (DT)**	**Rang**
Edat (anys)	63,80 (7,28)	50-80	61,66 (7,69)	51-78
Educació (anys)	8,55 (3,63)	1-16	10,20 (4,56)	1-16
Vocabulari	37,71 (11,00)	12-58	40,97 (9,53)	24-60
MMSE	28,94 (1,12)	26-30	29,31 (0,86)	27-30

M=Mitjana. DT=Desviació típica. Vocabulari= Subtest de vocabulari WAIS-III.

Taula 6. Estudi I. Característiques demogràfiques de la mostra (II).

		Síndrome Metabòlica	**Controls**
Gènere (H/D)		19/36	18/17
Nivell ocupacional			
	Baix	39	17
	Mitjà	10	9
	Elevat	8	9

H: Home. D= Dona. Nivell ocupacional.

3.1.3 Subjectes de l'Estudi 2 i l'Estudi 3.

Pels estudis 2 i 3 es van seleccionar 38 persones de la mostra inicial de 90 subjectes, 19 membres del grup amb SdMet i 19 subjectes sans. Les característiques demogràfiques d'aquests subjectes es recullen a les taules 7 i 8. Cap pacient presentava simptomatologia neurològica d'acord amb una puntuació igual a 0 a l'escala de Rankin Modificada (Rankin., 1957).

Taula 7. Estudis 2-3. Característiques demogràfiques de la mostra (I).

	Síndrome Metabòlica		**Controls**	
	M (DT)	**Rang**	**M (DT)**	**Rang**
Edat (anys)	61,26 (7,19)	50-75	59,63 (5,37)	51-67
Educació (anys)	10,37 (3,55)	5-16	11,68 (3,59)	8-16
Vocabulari	42,21 (8,651)	28-58	42,89 (9,427)	25-60
MMSE	28,95 (1,12)	27-30	29,72 (0,56)	28-30

M= mitjana. DT= Desviació típica. Vocabulari = Subtest de vocabulari WAIS-III.

Taula 8. Estudis 2-3. Característiques demogràfiques de la mostra (II).

		Síndrome Metabòlica	**Controls**
Gènere (H/D)		11/8	11/8
Nivell ocupacional			
	Baix	10	8
	Mitjà	4	5
	Elevat	5	6

H: Home. D: Dona. Nivell ocupacional.

3.2 Exploració neuropsicològica.

Posteriorment a l'entrevista inicial tots els subjectes seleccionats van realitzar una exploració neuropsicològica on s'avaluaven els següents dominis cognitius: la memòria, les funcions visoperceptives, les funcions visoconstructives, les funcions executives, la velocitat de processament, l'atenció, i el llenguatge. L'exploració va ser realitzada en dues sessions amb una durada aproximada de 90 minuts cada sessió i seguint un ordre fix.

3.2.1 Memòria.

3.2.1.1 *The Rey Auditory-Verbal Learning Test* (RAVLT) (Rey, 1962).

La capacitat d'aprenentatge verbal va ser avaluada mitjançant *The Rey Auditory-Verbal Learning Test* (RAVLT) (Rey, 1962). Aquest test comporta l'aprenentatge oral i el posterior record d'una llista de 15 paraules no relacionades entre elles (llista A). El test es composa de 5 assajos consecutius que permeten que el subjecte aprengui el màxim de paraules possibles de la llista. Després del cinquè assaig, l'examinador llegeix una segona llista de paraules (llista B). Amb aquesta llista només es realitza un assaig. Posteriorment a l'assaig d'aprenentatge i record de la llista B, es demana al subjecte que recordi les paraules de la llista A (assaig 6 o record a curt termini) i vint minuts després es demana que es recordi una altra vegada la llista A (assaig 7 o record a llarg termini). Per últim el subjecte realitza una tasca de reconeixement, on ha de discriminar les paraules presentades a la llista A (d'entre un total de 50 paraules).

Diferents mesures van ser obtingudes a partir de les puntuacions del RAVLT, l'aprenentatge total (suma de les respostes de l'assaig 1 a l'assaig 5), la memòria diferida després de 20 minuts, el reconeixement de paraules total i la interferència retroactiva. La interferència retroactiva és definida com la influència de l'aprenentatge d'una nova informació (llista B) sobre una informació prèviament

apresa (llista A) i s'obté de la resta de les paraules de l'assaig 5 menys les paraules de l'assaig 6 (record a curt termini) (Lezak i cols., 2004).

3.2.1.2 Subtest de cares I *Wechsler Memory Scale III (WMS-III)* (Wechsler, 2004).

L'aprenentatge visual va ser avaluat a partir del subtest de cares part I de la bateria de memòria WMS-III (Wechsler, 2004). Aquest test és una prova ràpida de memòria visual que permet avaluar material de contingut ecològic, ja que consisteix en la presentació i posterior reconeixement de 24 fotografies en color de cares de persones. Aquest test no mostra diferències significatives respecte al gènere, i es capaç de detectar alteracions cerebrals en pacients psiquiàtrics (Lezak i cols., 2004).

La memòria visual és una funció poc avaluada en els estudis en relació a la SdMet o als factors de risc que la componen. Tot i així s'ha relacionat els dèficits de memòria visual amb factors de risc de risc vascular com l'obesitat (Elias i cols., 2005; Boeka i cols., 2008).

3.2.1.3 Subtest de dígits WAIS-III (Wechsler, 1999).

El subtest de dígits del WAIS-III consisteix en la repetició de dígits presentats en sèries de creixent dificultat. Permet avaluar la memòria immediata i l'atenció mitjançant el seu apartat de dígits directes i la memòria de treball a partir de la mesura de dígits indirectes.

En el subtest de dígits directe els subjectes han de repetir els dígits en el mateix ordre presentat per l'examinador, mentre que en el subtest de dígits indirectes els subjectes han de repetir els dígits presentats en ordre invers.

Aquesta prova és sensible al dany cerebral difús i s'ha detectat la seva alteració associada a la demència (Lezak i cols., 2004). Alguns autors l'han utilitzat com a

mesura de memòria immediata i de treball per estudiar les característiques cognitives dels pacients amb SdMet (Van den Berg i cols., 2008).

3.2.1.4 Subtest d' Aritmètica WAIS-III (Wechsler, 1999).

El subtest d'Aritmètica del WAIS-III (Wechsler, 1999) comporta la presentació de problemes aritmètics en format oral, aquests han de ser resolts pel subjecte en un temps limitat.

Aquest test permet obtenir una mesura de memòria de treball i és un bon indicador de dany cerebral general (Lezak i cols., 2004).

3.2.2 Funcions visoperceptives i visoconstructives.

3.2.2.1 *Benton Facial Recognition Test* (versió abreujada) (Benton, 1978).

El *Benton Facial Recognition Test* permet avaluar les funcions visoperceptives i implica el reconeixement de cares sense involucrar el component mnèsic. Els subjectes han de reconèixer una cara entre sis possibles opcions presentades amb diferents condicions d'il·luminació. Els pacients no tenen límit de temps per poder realitzar la tasca. Aquest test permet realitzar una versió abreujada de 16 ítems que és la que es va utilitzar en el present treball.

El declivi de l'execució del reconeixement de cares de Benton s'ha relacionat més significativament amb lesions posteriors que amb lesions anteriors així com amb dany difús relacionat amb la demència de tipus subcortical (ex. Parkinson) (Strauss i cols., 2006).

3.2.2.2 Subtest de Cubs del WAIS-III (Wechsler, 1999).

El subtest de Cubs del WAIS-III és una mesura de capacitat d'organització visoespacial. Aquest test s'ha relacionat amb la capacitat constructiva, executiva i la velocitat de processament de la informació.

En aquesta prova els subjectes han d'utilitzar cubs per construir un disseny en tres dimensions a partir d'un model donat (tridimensional o bidimensional). Els ítems de la prova es presenten amb una dificultat creixent i s'han de resoldre en un temps determinat.

El subtest de Cubs és la millor mesura d'organització visoespacial inclosa a les bateries de Wechsler (Lezak i cols., 2004) i s'observa el seu declivi en diferents tipus de dany cerebral. Aquest test és altament sensible a la detecció precoç i a l'evolució de la demència, especialment la MA, però també en aquelles malalties neurodegeneratives amb implicació subcortical. La seva correcta execució es pot veure afectada per lesions frontals, mostrant un tipus de dèficit relacionat amb la falta d'anàlisi i la falta de planificació de la resposta. Els errors en aquest test poden ser indicadors d'impulsivitat, falta d'organització i manca d'aprenentatge d'errors prèviament comesos. Per altra banda, els problemes de velocitat de processament de la informació també poden justificar un baix rendiment en aquesta tasca (Lezak i cols., 2004).

3.2.3 Funcions executives.

3.2.3.1 *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), versió abreviada (Kongs, 2000).

El *Wisconsin Card sorting test* (WCST) és una tasca que permet avaluar la capacitat de conceptualització i de canvi de consigna dels subjectes. És una de les mesures més utilitzades per detectar disfunció del lòbul frontal (Strauss i cols., 2006).

En un inici els subjectes disposen de 64 cartes, cadascuna amb un dibuix on la forma, el color i el nombre d'elements és diferent. Els subjectes han de classificar les cartes en 4 pilons, aquests pilons estan marcats per 4 cartes models. El criteri pel qual el subjecte ha de classificar les cartes és desconegut pel participant. Aquests criteris són el color, la forma o el nombre d'elements presentats a les cartes que marquen el piló, la norma aplicada és canviada per l'examinador quan el subjecte és capaç de respondre correctament 10 ítems seguits. L'examinador informarà al subjecte si ha classificat correctament la carta a cada assaig. D'aquesta manera, el subjecte ha de ser capaç de conceptualitzar quina norma s'està utilitzant en cada moment.

En el test de WCST es poden obtenir diferents mesures, per a aquest estudi es van comptabilitzar el nombre total de categories aconseguides i els errors perseveratius. Aquestes són algunes de les mesures més àmpliament utilitzades quan s'administra aquest test i donen informació respecte a la capacitat de formar conceptes, la utilitat de les correccions i la flexibilitat mental (Lezak i cols., 2004). Els errors perseveratius permeten mesurar les vegades que el subjecte no és capaç de canviar de categoria i persisteix en classificar una targeta respecte a una norma errònia. El nombre de categories informa respecte a la capacitat del subjecte per completar categories sense errors.

Independentment de les lesions focals, especialment al lòbul frontal, el WCST s'ha relacionat amb alteracions de tipus subcortical, així s'ha vinculat amb l'afectació de SB del lòbul frontal en malalties neurodegeneratives i amb els dèficits neuropsicològics detectats durant l'envelliment (Strauss i cols., 2006).

3.2.3.2 *Trail Making Test Part B* (TMT B). *Army individual test battery*, 1944 (Lezak i cols., 2004).

En el TMT B el subjecte ha d'unir mitjançant un traç dues sèries de cercles, una de nombres i l'altre de lletres, disposades en un mateix full. La tasca del subjecte s'inicia en el primer nombre i consisteix en intercalar la sèrie de nombres en ordre

creixent i la sèrie de lletres en ordre alfabètic, el subjecte ha d'intentar realitzar la prova en el menor temps possible. Pel present treball es va mesurar el temps que els subjectes invertien en completar la tasca.

El TMT B és indicador de flexibilitat cognitiva i s'ha relacionat amb el declivi progressiu associat a la demència (Lezak i cols., 2004), així com amb el dany específic al lòbul frontal (Strauss i cols., 2006). Una mala execució en aquest test s'ha associat també a factors de risc vascular inclosos a la SdMet com la hipertensió (Vicario i cols., 2005; Gupta i cols., 2008). Aquest test juntament amb la seva part A (descrita a continuació) s'ha recomanat com a tests sensibles a l'avaluació del deteriorament cognitiu de tipus vascular (Hachinski i cols., 2006).

3.2.3.3 Fluència verbal (Lezak i cols., 2004).

La fluència verbal es va avaluar a partir de les tasques de fluència verbal fonètica i fluència verbal semàntica. La fluència verbal fonètica consisteix en la producció del màxim nombre de paraules possibles començades amb la lletra "P" durant un minut, entre les paraules anomenades no hi poden aparèixer noms propis. La fluència verbal semàntica consisteix en la producció del màxim nombre de paraules possibles de la categoria semàntica "animals" durant un minut.

Les tasques de fluència verbal s'han relacionat amb les lesions del lòbul frontal però la reducció de la capacitat de generar paraules també ha estat àmpliament associada amb els processos de demència (Lezak i cols., 2004). Aquestes tasques estan recomanades per l'avaluació de les funcions frontals en pacients amb sospita de deteriorament vascular i s'ha aconsellat l'ús de la tasca de fluència verbal semàntica utilitzant la categoria "animals" quan es treballa en poblacions de la tercera edat (Hachinski i cols., 2006).

3.2.3.4 Test d'*Stroop* (Golden, 1999).

El test d'*Stroop* consisteix en observar la interferència d'un procés automàtic, en aquest cas la lectura, respecte a un procés cognitiu no automàtic com el reconeixement i denominació dels colors. El subjecte ha de reconèixer el color de tinta utilitzada per escriure els noms de diferents colors. Per tant ha d'inhibir la lectura dels noms dels colors i fixar-se només en el color de la tinta utilitzada. El temps d'administració de la tasca és de 45 segons.

Aquesta mesura permet obtenir un valor de la capacitat d'inhibició del subjecte, i s'ha descrit la seva alteració després de patir lesions frontals tant unilaterals com bilaterals (Lezak i cols., 2004). Alguns autors han utilitzat aquesta mesura per evidenciar dèficits en el domini de les funcions executives quan estudiaven el perfil cognitiu associat a la SdMet i al diagnòstic de la diabetis tipus II (van den Berg i cols., 2008).

3.2.4 Velocitat de processament de la informació i atenció.

3.2.4.1 *Trail Making Test Part A* (TMT A) *Army indivudual test battery*, 1944 (Lezak i cols., 2004).

El TMT A requereix unir per mitjà d'un traç una sèrie de cercles amb nombres al seu interior. Els cercles s'han d'unir seguint l'ordre creixent de la sèrie de nombres invertint el menor temps possible.

El TMT A és una mesura d'atenció alhora que una mesura de velocitat de processament de la informació, és un indicador sensible de processos de demència tal i com s'ha comentat anteriorment en referència a la segona part d'aquest test (TMT B). A més el TMT A s'ha inclòs com a mesura de velocitat de processament de la informació en diversos estudis que avaluen l'efecte dels factors de risc vascular sobre la cognició (Abbatecola i cols., 2004), específicament estudis que relacionen

el decrement de la velocitat de processament de la informació amb la presència de la SdMet (van den Berg i cols., 2008).

3.2.4.2 *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) (Smith, 2005).

En el SDMT el subjecte disposa d'una clau on apareixen nou símbols associats a nou números, aquesta clau és sempre visible pel subjecte. El test consisteix en identificar i anomenar quins numeros estan associats a un seguit de símbols presentats visualment i de manera consecutiva. La clau permet saber quin número s'ha de seleccionar davant d'un símbol presentat. La puntuació total obtinguda és el nombre d'associacions correctes que s'han realitzat en 90 segons.

Aquesta tasca és molt similar als subtest de clau de números del WAIS-III (Wechsler, 1999). En el treball actual es justifica la selecció del SDMT respecte a la tasca de Wechsler ja que aquesta variant està indicada per estudis de l'envelliment, en aquesta població generalment els participants estan més habituats a treballar amb nombres i no amb símbols abstractes. A més aquesta tasca permet realitzar administracions orals en comptes d'escrites (Lezak i cols., 2004).

3.2.4.3 *The Grooved Pegboard Test* (GPT) (Kløve, 1963).

The Grooved Pegboard Test (GPT) consta d'un taulell en el que hi ha 25 forats, disposats en 5 files amb 5 columnes cadascuna. El subjecte ha d'omplir els forats amb unes peces metàl·liques allargades, aquestes peces tenen un petita creta al llarg del seu lateral, de manera que s'han de realitzar petites manipulacions per poder trobar la manera d'encaixar-les en els forats del taulell. El test requereix que el subjecte ompli tot el taulell en un ordre establert i en el menor temps possible. La tasca es realitza tant amb la mà dominant com amb la mà no dominant del subjecte. Per aquest treball, la mesura que es va recollir va ser el temps invertit en realitzar la tasca per cadascuna de les mans utilitzades.

Aquest test és sensible a l'alentiment general associat a l'edat, així com permet detectar problemes d'alentiment associats al dany cerebral difús i a la progressió de patologies neurodegeneratives (Lezak i cols., 2004). Alguns estudis han evidenciat un alentiment de l'execució del GPT associat al diagnòstic d'hipertensió (Waldstein i cols., 2006) i a la diabetis (*The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Grou*p, 2007).

3.2.4.4 Temps de reacció del *Continuous Performance Test II* (CPT-II) (Conners 2004).

El test *Continuous Performance Test II* (CPT-II) és un test informatitzat que s'aplica com a mesura d'atenció sostinguda, control inhibitori i temps de reacció. El subjecte visualitza un pantalla d'ordinador on hi apareix una lletra cada un cert temps (els intervals entre les lletres varien al llarg de la prova), el subjecte ha de pressionar una tecla cada vegada que detecti l'aparició d'una lletra i han d'ometre aquesta resposta quan la lletra sigui una X.

En el test CPT-II es poden obtenir diferents mesures, per aquest treball es va comptabilitzar només el temps de reacció en milisegons, tal i com s'ha exposat anteriorment la velocitat de processament de la informació és una de les capacitats més àmpliament estudiades en els estudis de factors de risc vascular aïllats i de SdMet. Aquest test va permetre obtenir una mesura precisa del temps de reacció ja que la prova es presentava en format informatitzat.

3.2.5 Llenguatge.

3.2.5.1 *Boston Naming Test* (BNT) versió espanyola (Calero i cols., 2002).

Per a avaluar la capacitat de denominació visual, es va utilitzar la versió abreujada del BNT (versió espanyola). En aquest test es mostren 15 imatges consecutives i el subjecte ha de contestar el nom que representa la imatge.

El BNT és un test àmpliament utilitzat en el diagnòstic de la demència, i és un indicador sensible de la presència i el grau de deteriorament. La versió abreujada del BNT es considera una bona mesura de la confrontació visual ja que mostra molt bona correlació amb els resultats obtinguts per la versió original (Lezak i cols., 2004). Aquesta tasca està inclosa entre les tasques recomanades per avaluar el llenguatge expressiu en el deteriorament cognitiu vascular (Hachinski i cols., 2006).

3.3 Adquisició de les imatges de ressonància magnètica.

Pel segon i tercer estudi, es van seleccionar 38 participants (dinou subjectes del grup control i dinou subjectes del grup amb SdMet) i es va realitzar l'adquisició d'imatges de RM.

Les imatges de RM van ser adquirides a una màquina Siemens Magnetom Trio *scanner* (Erlangen, Germany) de 3 Tesla propietat de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS) que es troba al Servei de Radiologia de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Per cada participant es van adquirir dues seqüències de RM estructural: una seqüència d'imatges DTI i una seqüència de RM potenciada en T1.

3.3.1 *Diffusion Tensor Imaging.*

La seqüència de RM DTI va ser adquirida amb els paràmetres que es presenten a continuació: TR=5533 ms, TE=88 ms, matriu=122x122, *field of view* (FOV) = 250x250 mm^2, direccions de difusió=30, gruix del tall=2 mm, espai entre talls =0.6 mm, nombre de talls=44, b-values: 0 i 1000 s/mm^2, IPAT factor=2. El temps total de l'adquisició va ser de 3 minuts i 10 segons.

3.3.2 Imatges de RM potenciada en T1.

El protocol de RM utilitzat incloïa una seqüència d'imatges RM potenciada en T1 per a ser utilitzada com a referència anatòmica. Les imatges potenciades en T1 van ser adquirides utilitzant una seqüència tridimensional *isotropic MPRAGE*: TR=2300

ms, TE=2.98 ms, TI=900 ms, *flip angle*=9º, FOV=256x256 mm^2, matriu=256x256, IPAT factor=2. Els talls, d'un mil·límetre de gruix, es van adquirir en orientació sagital i el temps total de l'adquisició va ser de 7 minuts 48 segons.

3.4 Anàlisi estadística i tècniques utilitzades.

A continuació es descriuen les anàlisis estadístiques realitzades en cada estudi i els procediments de tractament de les imatges utilitzats en els estudis de neuroimatge.

3.4.1 Estudi 1. Anàlisi estadística de les variables neuropsicològiques.

Les diferències demogràfiques i neuropsicològiques entre els grups van ser comparades utilitzant el paquet estadístic *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS WIN; v.14.0).* La comparació de les variables quantitatives es va realitzar utilitzant la prova estadística t *Student* o el seu homòleg no paramètric U *Mann-Whitney* en funció de les característiques de les variables. La rellevància dels resultats obtinguts en aquestes comparacions es va obtenir a partir de la mesura r de grandària de l'efecte (Field, 2005).

La possible influència de les variables educació i gènere en l'anàlisi de comparacions es va controlar utilitzant un anàlisi de la covariància (ANCOVA). Aquesta anàlisi es va realitzar per les variables amb resultants significatius a l'anàlisi de comparacions. Per poder garantir les assumpcions de l'ANCOVA les puntuacions del subtest d'aritmètica (WAIS-III) i el test GPT (dominant i no dominant) van ser convertides utilitzant la transformació $1/\sqrt{x}$ (Field, 2005).

Finalment, es va realitzar una anàlisi discriminant utilitzant un mètode *stepwise,* en el que es van incloure els tests que obtenien diferències significatives a l'anàlisi de comparació. Aquesta prova permet detectar quina de les mesures neuropsicològiques utilitzades mostra millor poder discriminant entre els grups (Field i cols., 2005).

3.4.2 Estudi 2. Processament i anàlisi estadística de les imatges.

3.4.2.1 Processament de les dades de DTI.

Primerament els arxius corresponents a cada tall de l'adquisició de DTI i T1 van ser convertits del format *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM*) a format *Analyze* utilitzant el programa *mricro* (versió 1.40) software desenvolupat per Chris Roden (http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html.).

El processament de les imatges es va realitzar amb el software SPM-5 (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging, Institute of Neurology, University College London, UK*) funcionant sobre *Matlab* 7.6 (*MathWorks, Natick, MA*).

En primer lloc, les imatges B0 i els mapes d'FA i d'ADC van ser reorientats d'acord amb la línia que uneix la comissura cerebral anteroposterior per tal d'aconseguir que totes les imatges mostressin la mateixa orientació en l'espai.

En segon lloc, els paràmetres de B0 es van aplicar a les imatges estructurals T1 efectuant un procés de corregistre. Aquests paràmetres es van tornar a aplicar als mapes d'FA i d'ADC per corregistrar aquestes imatges amb les imatges estructurals. En aquest pas, es va observar la presència d'un petit desajust entre la informació anatòmica i els mapes d'ADC i d'FA. Aquests desajust podia ser degut a una distorsió geomètrica subtil de la imatge B0 produïda per les corrents d'*eddy*. En aquest moment es va decidir crear una plantilla de la mostra i normalitzar els mapes d'FA, per tal d'obtenir una millor concordança entre les imatges (Abe i cols., 2008).

Per tal de crear la plantilla, es van segmentar les imatges T1 per obtenir el segment corresponent a la SB en espai natiu. Les imatges dels segments de SB es van normalitzar utilitzant una imatge model de la SB pròpia del programa SPM-5, aquest pas permetia assegurar una bona normalització de la SB (Good i cols.,

2001). Aquests paràmetres de normalització van ser posteriorment aplicats als mapes d'FA.

A continuació, es va fer un promitjat amb els mapes d'FA un cop normalitzats, i posteriorment es va suavitzar aplicant un nucli gaussià tridimensional isotròpic FWHM=6 mm per crear una plantilla pròpia de les imatges de la mostra estudiada.

En tercer lloc, un cop creada la plantilla d'FA pròpia de la mostra, cada mapa d'FA individual va ser normalitzat aplicant la plantilla d'FA. Els mateixos paràmetres de normalització van ser aplicats pels mapes d'ADC. La precisió d'aquesta segona normalització va ser garantida per l'inspecció de les imatges per part d'un físic expert (C.F.).

Per últim es va realitzar un suavitzat final als mapes d'ADC i d'FA aplicant un FWHM= 8mm. Aquest pas permet aproximar les dades a una distribució normal, cosa que increment la validesa de les proves estadístiques que es duran a terme posteriorment.

3.4.2.2 Anàlisi estadística de les dades de DTI.

Es va realitzar una anàlisi estadística utilitzant la tècnica *Voxel-Based* aplicada a les imatges d'FA i d'ADC. Les imatges d'FA i d'ADC van ser analitzades utilitzant l'opció de comparació de grups *t test* de l 'SPM5. Específicament es van realitzar contrastos comparant Pacients < Controls respecte als valors d'FA i Pacients > Controls respecte a l'ADC. També es van realitzar els contrastos contraris.

En aquesta anàlisi es van introduir dues màscares binàries. Per l'anàlisi de les imatges d'FA, es va utilitzar una màscara obtinguda a partir de l'imatge de la plantilla d'FA aplicant un llindar de 0,05. En el cas de l'anàlisi de les imatges d'ADC es va aplicar una imatge model del cervell, pròpia del programa SPM5, aplicant un llindar de 0,03.

El llindar de significació estadística a nivell de *voxel* per l'obtenció dels resultats va ser de $p < 0,005$ no corregit per comparacions múltiples, aquest llindar va ser escollit perquè la nostra hipòtesis suposa l'existència d'un dany de SB subtil, degut al fet que els subjectes d'estudi són persones normals amb diagnòstic de factors de risc vascular. Tot i així, en els resultats finals només s'informarà d'aquells resultats significatius a nivell de *cluster* amb una $p < 0,05$ corregida per múltiples comparacions.

Posteriorment, es va realitzar una anàlisi de regressió múltiple pel grup de pacients, per tal de comprovar la possible relació entre els valors d'FA i d'ADC i els valors dels diferents factors de risc vascular que composen la SdMet. Per l'anàlisi de correlació dels valors d'FA i d'ADC, el llindar de significació estadística a nivell de *voxel* per l'obtenció dels resultats va ser de $p < 0,001$ no corregit per múltiples comparacions.

3.4.3 Estudi 3. Anàlisi estadística de les variables neuropsicològiques, processament i anàlisi estadística de les imatges.

3.4.3.1 Selecció i anàlisi estadística de les variables neuropsicològiques.

Per a aquest estudi es van utilitzar les dades de les variables neuropsicològiques que avaluaven la velocitat de processament de la informació de l'exploració neuropsicològica de l'estudi 1. És a dir, el total de respostes correctes en l'administració oral del SDMT, el temps invertit en completar el GPT (amb la mà dominant i la mà no dominant) i el temps de reacció obtingut en el CPT-II.

Per a l'anàlisi de les dades de les variables neuropsicològiques, en primer lloc es van obtenir les puntuacions percentils (Pc) per a cada subjecte, a partir de les puntuacions directes. Aquesta mesura és un indicador de la puntuació de cada participant respecte a les dades normatives obtingudes de la població normal. Es va considerar que una execució alentida respecte a la població normal es trobava per sota del quart quartil de la distribució, és a dir quan tenien puntuacions inferiors al Pc=25. Com a conseqüència d'aquesta recodificació de les variables, es va crear una variable qualitativa per cadascuna de les variables quantitatives

seleccionades, aquesta indicava la freqüència de subjectes amb baixa velocitat de processament de la informació per a cada grup d'estudi.

Les característiques demogràfiques i neuropsicològiques entre els grups van ser analitzades utilitzant *the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS WIN; v.14.0)*. L'estadístic U *Mann-Whitney* va ser utilitzat per les variables quantitatives i l'estadístic χ^2 es va aplicar per l'anàlisi de les variables qualitatives. El llindar de significació estadística per l'obtenció dels resultats va ser de $p < 0,05$.

3.4.3.2 Processament de les imatges de DTI.

En primer lloc, els arxius corresponents a cada tall de l'adquisició de DTI van ser convertits del format *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM*) a format Nifti utilitzant el programa *mricron* (versió beta), un software desenvolupat per Chris Roden (http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html.).

El processament de les imatges d'FA i l'anàlisi estadística es va portar a terme utilitzant *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) (Smith i cols., 2006) que és part de FMRIB Software Library (FSL) (Smith i cols., 2004).

Les imatges d'FA es van crear adequant les imatges inicials a un model d'imatges de tensor utilitzant l'eina *FMRIB's Diffusion Toolbox* (FDT), i extraient el crani de les imatges utilitzant l'eina *Brain Extraction Tool* (BET) (Smith i cols., 2002).

Les dades d'FA de tots els subjectes van ser alineades en un espai comú, utilitzant l'eina *FMRIB's Nonlinear Image Registration* (FNIRT) (Andersson i cols., 2007a; 2007b). Posteriorment, es va crear un promitjat de les imatges d'FA, per crear un esquelet que representa els tractes comuns a un grup. Les dades de cada subjecte van ser projectades en aquest esquelet per poder ser analitzades.

3.4.3.3 Anàlisi estadística de les dades de DTI.

Es va dur a terme un anàlisi de correlacions entre els valors d'FA i les variables de velocitat de processament de la informació per a cada grup. En primer lloc, es va definir una matriu del model lineal general estàndard per a cada variable estudiada, en aquesta matriu s'introduïen els valors de la variable neuropsicològica corresponents a cada un dels subjectes inclosos a l'anàlisi. Posteriorment es va aplicar un procediment d'aleatorització *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE), part del FSL. El llindar de significació estadística utilitzat per l'obtenció dels resultats va ser de $p < 0.05$ corregit per múltiples comparacions.

4. RESULTATS

4. RESULTATS

4.1 Estudi 1. Alentiment de la velocitat de processament i disfuncions executives en pacients amb Síndrome Metabòlica.

Els resultant de l'anàlisi de les variables demogràfiques mostra que no hi ha diferències significatives entre els grups respecte a l'edat, l'educació, l'estimació de quocient d'intel·ligència, el nivell ocupacional i el gènere. D'aquesta manera els dos grups són homogenis respecte a aquestes variables (veure taules 9 i 10). A la mostra final només 4 pacients i 2 controls eren fumadors habituals i no s'observen diferències significatives entre els grups respecte a aquesta variable (X^2=0,97 p= 0,756).

En el grup de pacients estudiat el 56.3% dels subjectes compleixen amb tres dels cinc factors de risc vascular de la Sdmet, el 27.3% dels participants tenen quatre factors de risc vascular i només el 16.4 % tenen els cinc factors de risc vascular inclosos a la SdMet (Figura 10). Tots ells però compleixen amb els criteris diagnòstics de la SdMet segons la NCEP ATP-III (Grundy i cols.,2005).

Taula 9. Estudi 1. Resultats de les comparacions entre grups respecte a les dades demogràfiques (I).

	Síndrome Metabòlica		Controls		Estadístic (t/U)	valor p
	M (DT)	Rang	M (DT)	Rang		
Edat (anys)	63,80 (7,28)	50-80	61,66 (7,69)	51-78	1,3	0,186
Educació (anys)	8,55 (3,63)	1-16	10,20 (4,56)	1-16	*737**	0,059
Vocabulari	37,71 (11,00)	12-58	40,97 (9,53)	24-60	-1,4	0,152

M: Mitjana. DT: Desviació Típica. Vocabulari: Subtest de Vocabulari WAIS-III . * Test U Mann Whitney.

Taula 10. Estudi. Resultats de les comparacions entre grups respecte a les dades demogràfiques (II).

	Síndrome Metabòlica	Controls	Estadístic (X^2)	valor p
Gènere (H/D)	19/36	18/17	2,5	0,113
Nivell ocupacional				
Baix	39	17	3,2	0,198
Mitjà	10	9		
Elevat	8	9		

M: Mitjana. DT: Desviació típica. Vocabulari: Subtest de vocabulari WAIS-III Praxis: Subtest d'imitació de postures bilateral del Test Barcelona Revisat.

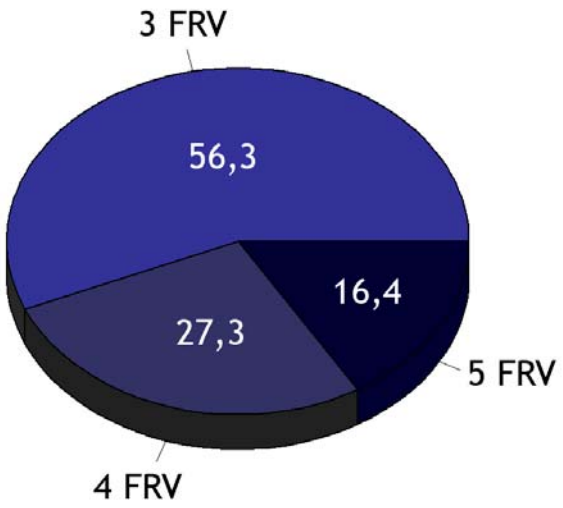


Figura 10. Estudi 1. Percentatge de pacients amb tres, quatre o cinc factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.

El factor de risc vascular més prevalent entre els pacients és l'obesitat (92.7%), seguit per la hipertensió (76.4%), el nivell baix de colesterol HDL (75%), el nivell alt de glucosa en dejú (69,1%) i l'hipertrigliceridèmia (48,1%) (Figura 11). No tots els pacients reben medicació per tractar els factors de risc vascular que pateixen, d'aquesta manera podem veure un resum del nombre de persones que reben tractament a la taula 11. Per últim les dades de laboratori dels dos grups d'estudi es troben a la taula 12.

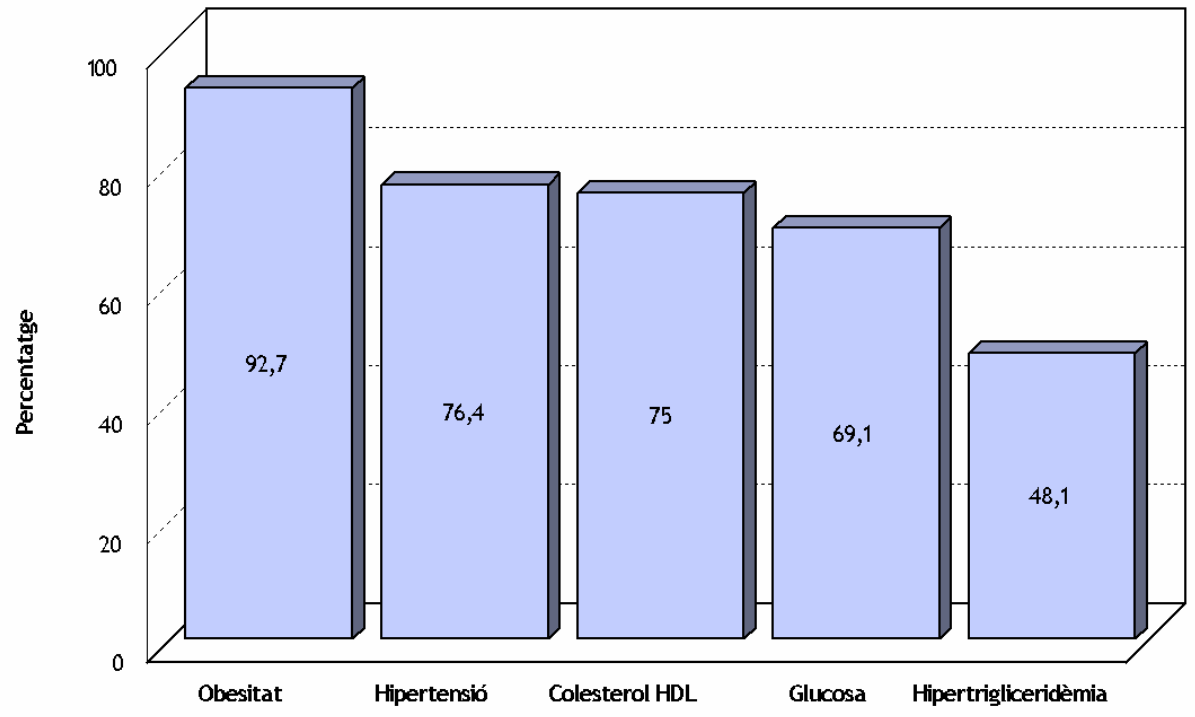


Figura 11. Estudi 1. Percentatge de pacients segons els factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.

Taula 11. Estudi 1. Nombre de pacients que reben tractament per cada factor de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.

Mesura clínica	Criteri complert (n)	Tractament (n)
Circumferència de la cintura elevada	51	0
Nivell alt de triglicèrids	25	4
Nivell baix de colesterol-HDL	39	23
Pressió arterial elevada	42	37
Nivell de glucosa en dejú elevat	39	4

HDL= *High density lipoproteins.*

Taula 12. Estudi 1. Dades de laboratori dels dos grups d'estudi.

	Síndrome Metabòlica	Controls
	M (DT)	M (DT)
Glucosa mg/dL	112,03 (30,77)	86,97 (7,62)
Colesterol HDL mg/dL	53,26 (15,10)	67,78 (14,79)
TG mg/dL	150,30 (87,41)	79,67 (25,79)
PAS mmHg	133,37 (15,90)	121,71 (8,40)
PAD mmHg	78,31 (9,60)	75,26 (6,59)
CC cm	104,91 (10,42)	85,45 (8,78)

M= Mitjana. DT= Desviació típica. HDL= *High density lipoproteins.* TG= Triglicèrids. PAS= Pressió arterial sistòlica. PAD= Pressió arterial diastòlica. CC= Circumferència de la cintura.

La comparació entre els grups mostra diferències significatives en algunes de les funcions cognitives avaluades (Taula 13). Específicament, els pacients amb la SdMet mostren un perfil neuropsicològic caracteritzat per la reducció de la velocitat de processament de la informació i el baix rendiment en tasques que impliquen les funcions executives.

Es realitza una anàlisi de covariància per controlar els possibles efecte del gènere i de l'educació. Els resultats d'aquesta anàlisi mostren que després de controlar aquestes variables les diferències observades es mantenen. D'aquesta manera es pot observar un rendiment significativament inferior del grup de pacients respecte a les variables GPT mà dominant ($F = 11.9$, $p = 0.001$), GPT mà no dominant ($F = 12.9$, $p = 0.001$), la fluència semàntica ($F = 4.4$, 0.039) i el subtest d'aritmètica del WAIS-III ($F = 4.5$, $p = 0.039$), així com major interferència retroactiva del RAVLT ($F = 4.4$, $p = 0.040$).

Per últim, les variables que mostren una diferència significativa a la comparació entre els grups s'ha utilitzat per a realitzar una anàlisi discriminant. Els resultats obtinguts evidencien que els valors de les variables temps de reacció del CPT-II i el

subtest de Cubs del WAIS-III són les variables amb millor poder per diferenciar entre el grup de pacients i el grup de controls. Aquests tests classifiquen correctament el 71.4% de pacients i el 53.8% dels controls (taula 14).

Taula 13. Estudi 1. Diferències entre els grups respecte a les variables neuropsicològiques.

	Síndrome Metabòlica			Controls			Estadístic (t/U)	valor p	GE
	M (SD)	Rang	(n)	M (SD)	Rang	(n)			
RAVLT Total	46,07 (8,99)	28-66	55	48,23 (9,64)	33-69	35	-1,08†	NS	-
RAVLT Record	9,51 (2,40)	5-15	55	10,34 (2,00)	6-15	35	-1,71†	NS	-
RAVLT IR	3,37 (1,89)	0-8	54	2,35 (1,77)	0-7	34	2,52†	0,014	0,27
Cares I	35,42 (4,95)	23-48	55	37,74 (5,00)	26-46	35	-2,16†	0,033	0,24
D. Directes	6,96 (1,81)	4-13	55	8,09 (1,88)	4-12	34	-2,81†	0,006	0,29
F. Semàntica	18,55 (4,80)	10-31	55	21,43 (4,95)	12-31	35	-2,75†	0,007	0,28
F. Fonètica	12,67 (4,80)	4-22	55	14,09 (4,54)	7-25	35	-1,39†	NS	-
WCST Persev	16,38 (14,16)	2-63	55	11,14 (9,48)	1-34	34	1,92†	NS	-
WCST Cat	1,85 (1,08)	0-3	55	2,23 (0,97)	0-3	35	-1,67†	NS	-
TMT B	131,70 (72,25)	50-385	43	112,87 (57,51)	39-55	31	1,20†	NS	-
Test Stroop	2,54 (8,52)	(-18)-22	53	4,78 (8,45)	(-12)-26	35	-1,21†	NS	-
Aritmètica	9,44 (3,44)	5-22	39	11,88 (4,13)	5-18	26	325††	0,014	0,32
SDMT oral	33,67 (16,19)	9-76	55	38,29 (14,51)	15-74	35	-2,81†	0,006	0,15
GPT MD	89,87 (27,72)	59-221	55	74,03 (15,39)	62-233	34	3,05†	0,003	0,33
GPT MND	101,02 (32,40)	62-233	54	82,29 (20,26)	55-170	34	528††	0,001	0,36
TR CPT-II	453,23 (63,30)	305-557	42	414,57 (49,79)	322-487	26	334††	0,007	0,33
TMT A	52,73 (22,64)	24-126	52	46,45 (22,98)	22-146	33	1,24†	NS	-
Facial Benton	47,18 (4,05)	39-55	55	48,00 (3,75)	40-54	34	-0,95†	NS	-
Cubs	27,22 (11,74)	10-54	55	35,09 (11,45)	12-59	35	3,13†	0,002	0,32
BNT	12,60 (1,38)	8-15	55	12,83 (1,12)	10-15	35	-0,82†	NS	-

RAVLT= *Rey Auditory Verbal Learning Test*. IR= Interferencia Retroactiva. Cares I= Subtest de Cares I. *Wechsler Memory Scale* III. D.Directes= Subtest de Digits Directes *Wechsler Adult Intelligence Scale III.* F= Fluencia. WCST= *Wisconsin Card Sorting Test* Perserv= Respostes Perseveratives. Cat= Nombre de Categories. TMT B= *Trail Making Test Part B*. D.Inversos= Subtest de Digits Inversos *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. Aritmètica= Subtest d'Aritmètica *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. SDMT= *Symbol Digit Modalities Test*. GPT= *Grooved Pegboard Test*. MD= Mà Dominant. MND= Mà No Dominant. TR CPT-II= Temps de Reacció del *Continuous Performance test II*. TMT A= *Trail Making Test Part A*. Cubs= Subtest de Cubs *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. Facial Benton= Test de Reconeixement de Cares de Benton. BNT= *Boston Naming Test*. †= Test t *d'Students* . ††= Test U *Mann Whitney*. GE r= Grandària de l'Efecte r en valor absolut. NS= Valor no significatiu.

Taula 14. Estudi 1. Resultats de l'anàlisi discriminant.

Wilkins λ	Chi^2	valor p	Variables	Coeficients (estandaritzats)
0,787	13,861	0,001	TR CPT-II	0,741
			Cubs	-0,647

TR CPT-II = Temps de Reacció *Continuous Performance Test II*. Cubs= Subtest de Cubs de la *Wechsler Adult Intelligence Scale III*.

4.2 Estudi 2. Canvis microestructurals de la substància blanca en pacients amb Síndrome Metabòlica: un estudi de *Diffusion Tensor Imaging.*

La submostra seleccionada per a aquest estudi està formada per dos grups homogenis respecte a les variables edat, educació i gènere (taula 15). En aquesta submostra cap dels pacients ni dels controls era fumador habitual. Les dades de laboratori dels dos grups es troben a la taula 16.

Taula 15. Estudi 2. Comparació entre els grups respecte a les variables demogràfiques.

	Síndrome Metabòlica		Controls		Estadístic (U)	valor p
	M (DT)	Rang	M (DT)	Rang		
Edat (anys)	61,26 (7,19)	50-75	59,63 (5,37)	51-67	160,5	0,563
Educació (anys)	10,37 (3,55)	5-16	11,68 (3,59)	8-16	138,5	0,223
Vocabulari	42,21 (8,651)	28-58	42,89 (9,427)	25-60	168,5	0,729

M= Mitjana. DT= Desviació Típica. Vocabulari= Subtest de Vocabulari WAIS-III. U= Test U de Mann Whitney.

Taula 16. Estudi 2. Dades de laboratori dels dos grups d'estudi.

	Síndrome Metabòlica	Controls
	M (DT)	M (DT)
Glucosa mg/dL	117,40 (35,45)	86,05 (8,36)
Colesterol HDL mg/dL	48,92 (14,15)	69,05 (13,61)
TG mg/dL	169,20 (95,48)	78,05 (24,54)
PAS mmHg	136,00 (14,15)	121,21 (8,41)
PAD mmHg	80,16 (9,66)	75,05 (5,90)
CC cm	105,82 (8,78)	84,71 (8,54)

M= Mitjana. DT= Desviació típica. HDL= *High density lipoproteins.* TG= Triglicèrids. PAS= Pressió arterial sistòlica. PAD= Pressió arterial diastòlica. CC= Circumferència de la cintura.

Tots els pacients compleixen els criteris diagnòstics de la SdMet. El 47.4% dels pacients tenen 3 factors de risc de la SdMet, el 26,3% dels pacients tenen 4 factors de risc vascular i el 26,3% en tenen cinc.

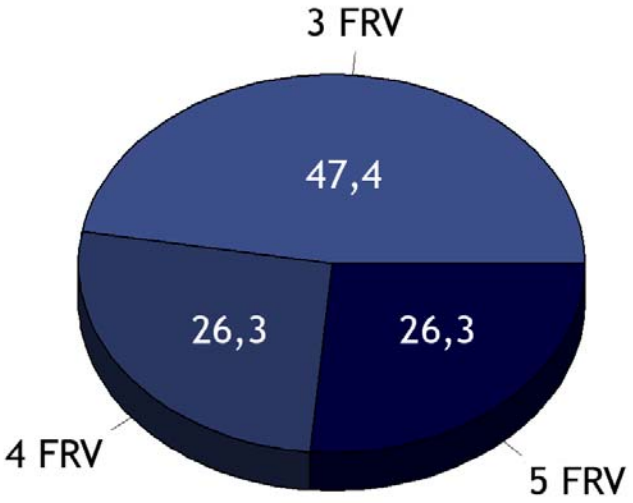


Figura 12. Estudi 2. Percentatge de pacients amb tres, quatre o cinc factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.

El factor de risc més prevalent entre els pacients és l'obesitat (100%), seguit per la hipertensió (78,94%), el nivell baix de colesterol HDL (73,68%), el nivell alt de la glucosa en dejú (73,68%) i l'hipertrigliceridèmia (57,89%) (Figura 13). No tots els subjectes del grup de pacients reben tractament pels factors de risc vascular que pateixen (veure taula 17).

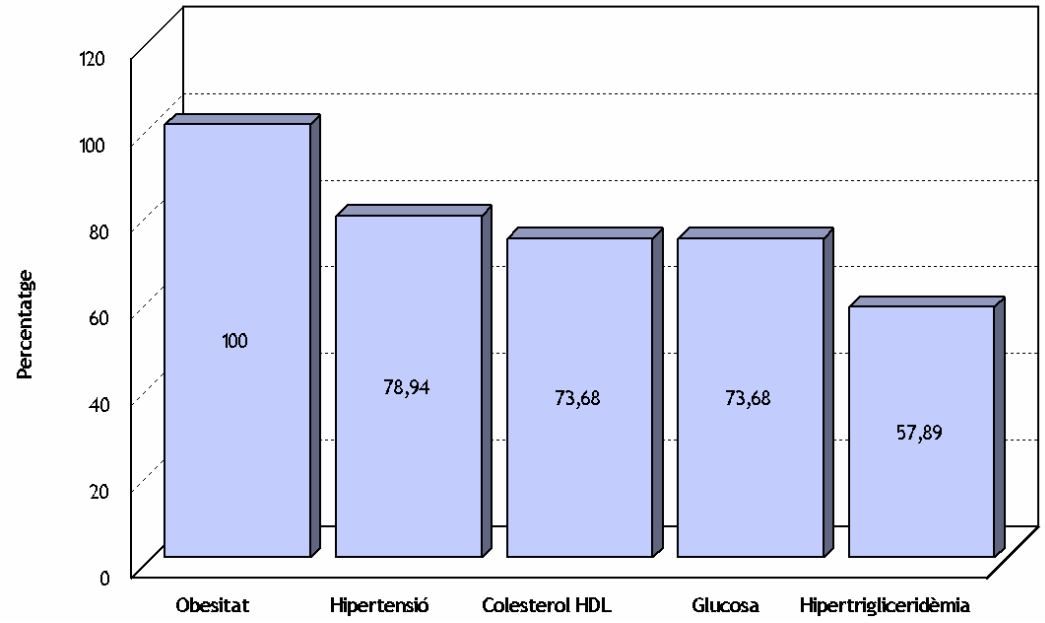


Figura 13. Estudi 2. Percentatge de pacients segons els factors de risc vascular de la Síndrome Metabòlica.

Taula 17. Estudi 2. Nombre de pacients que reben tractament per cada factor de risc vascular de la SdMet.

Mesura clínica	Criteri complert (n)	Tractament (n)
Circumferència de la cintura elevada	19	0
Nivell alt de triglicèrids	11	2
Nivell baix de colesterol-HDL	13	8
Pressió arterial elevada	15	15
Nivell de glucosa en dejú elevat	14	3

HDL= *High Density Lipoproteins.*

Els pacients i els controls no presentaven diferències estadísticament significatives respecte a les puntuacions directes dels tests neuropsicològics (Taula 18).

Taula 18. Diferències entre els grups respecte a les variables neuropsicològiques.

	Síndrome Metabòlica		Controls		Estadístic (U)	valor p
	M (SD)	Rang	M (SD)	Rang		
RAVLT Total	49,26 (9,36)	25-60	49,58 (9,54)	33-69	168,5	0,729
RAVLT Record	10,26 (2,62)	6-15	10,74 (1,76)	8-15	162,0	0,603
Cares I	37,32 (4,36)	29-48	38,84 (4,88)	29-46	141,5	0,258
D. Directes	7,63 (2,09)	5-13	7,95 (1,62)	4-11	138,5	0,233
F. Semàntica	20,21 (4,80)	10-28	22,11 (4,75)	15-31	151,5	0,402
F. Fonètica	14,74 (4,43)	7-22	14,32 (4,87)	7-25	162,5	0,603
WCST Persev	18,16 (16,79)	2-63	10,79 (10,55)	2-34	124,0	0,103
WCST Cat	1,84 (1,21)	0-3	2,26 (1,10)	0-3	142,5	0,271
D. Inversos	5,21 (1,96)	2-8	5,79 (1,62)	3-10	148,5	0,354
Test Stroop	3,60 (9,89)	(-12)-22	2,90 (8,09)	(-12)-17	177,5	0,931
SDMT oral	42,63 (15,90)	19-61	49,58 (11,57)	31-68	134,5	0,181
GPT MD	88,53 (37,88)	59-221	72,16 (12,81)	59-110	114,5	0,053
GPT MND	99,74 (41,63)	62-233	81,95 (24,22)	55-170	122,5	0,091
TR CPT-II	440,53 (71,33)	329-557	422,01 (55,23)	322-487	148,0	0,354
Facial Benton	47,63 (3,96)	42-53	49,26 (10,09)	44-54	135,0	0,191
Cubs	32,32 (11,54)	12-54	38,84 (11,24)	21-59	122,5	0,091
BNT	13,00 (1,00)	11-15	13,16 (1,02)	12-15	168,5	0,729

M = Mitjana. D = Desviacio tipica. RAVLT= *Rey Auditory Verbal Learning Test*. Cares I= Subtest de Cares I *Wechsler Memory Scale III*. D.Directes= Subtest de Digits Directes *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. F= Fluencia. WCST= *Wisconsin Card Sorting Test*. Perserv= Respostes Perseveratives. Cat= Nombre de Categories. D.Inversos= Subtest de Digits Inversos *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. SDMT= *Symbol Digit Modalities Test*. GPT= *Grooved Pegboard Test*. MD = Mà Dominant. MND= Mà No Dominant. TR CPT-II= Temps de Reacció del *Continuous Performance Test II*. TMT A= *Trail Making Test Part* A. Cubs= Subtest de Cubs *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. Facial Benton= Test de Reconeixement de Cares de Benton. BNT= *Boston Naming Test*.

Els resultants obtinguts a l'anàlisi de comparació entre els grups respecte als valor d'FA mostren que els pacients tenen valors significativament inferiors d'aquesta variable, específicament a la SB del lòbul frontal bilateral (Taula 19 i Figura 14.A). Al realitzar el contrast invers no s'obtenen diferències significatives.

Taula 19. Estudi 2. Diferències entre els grups respecte al valor d'FA (Pacients < Controls).

Regió anatòmica *	Lòbul	Valor p (corr)	Tamany (mm^3)	Coordenates MNI			Estadístic (t)	FA Cont.	FA SdMet.	r
				x	y	z				
Cos Callós Anterior. Dret	F	0,001	5195	11	25	-17	4,51	0,33	0,28	0,60
Cos Callós Anterior. Dret	F			17	45	-16	4,00	0,33	0,28	0,55
Fascicle Uncinat. Dret	F			29	27	-2	3,81	0,35	0,32	0,54
Cos Callós Anterior. Esquerre	F	0,043	2886	-10	26	-18	4,37	0,32	0,27	0,59
Fascicle Uncinat. Esquerre	Sub			-27	19	-9	4,34	0,34	0,30	0,59
Cos Callós Anterior. Esquerre	Lb			-10	34	-9	3,59	0,32	0,29	0,51

F= Lòbul Frontal. Sub= Sub-lobar. Lb= Lòbul Limbic. Tamany= Tamany del cluster. MNI= *Montreal Neurological Institute*. t= Valors de l'estadístic t Student. FA Cont= Mitjana dels valors d'FA pel grup de controls. FA SdMet= Mitjana dels valors d'FA pel grup de pacients. r= Grandària de l'efecte. * (Mori i cols., 2005).

L'anàlisi de correlacions entre els valors de cada factor de risc vascular i els valors d'FA no evidencien diferències significatives (nivell de significació de p = 0,001 no corregit).

Els pacients amb SdMet tenen valors superiors d'ADC a la SB del lòbul temporal i frontal bilateral. No s'obtenen resultants significatius al realitzar el contrast contrari (Taula 20, Figura 14.B).

Taula 20. Estudi 2. Diferències entre els grups respecte al valor d'ADC (Pacients > Controls).

Regió anatòmica *	Lòbul	Valor p (corr)	Tamany (mm^3)	Coordenates MNI			Estadístic (t)	ADC Cont. ‡	ADC SdMet. ‡	r
				x	y	z				
Fas. Longitudinal inferior esquerre	T	0,000	22673	-54	-28	-14	4,31	79,48	86,39	0,58
Fas. Longitudinal inferior esquerre	T			-43	-8	-29	4,22	81,13	88,61	0,58
Fas. Longitudinal inferior esquerre	T			-36	1	-38	4,20	82,27	87,09	0,57
Fas. Longitudinal inferior dret	T	0,009	4732	44	-25	-7	4,12	85,07	90,79	0,57
Fas. Longitudinal inferior dret	T			49	-34	-6	3,86	81,90	87,60	0,54
Fas. Longitudinal inferior dret	T			46	-21	-32	3,41	82,27	93,94	0,47
Cos callós anterior esquerre	F	0,013	4480	-18	14	40	3,99	74,88	80,29	0,55
Cos callós anterior esquerre	Lb			-8	13	44	3,21	92,51	102,25	0,47
Fas. Longitudinal superior esquerre	F			-37	3	20	3,19	77,24	81,54	0,47
Cos callós anterior dret	F	0,013	4452	17	51	-17	4,61	89,64	107,51	0,61
Cos callós anterior dret	F			14	36	-22	4,11	95,15	110,86	0,57
Cos callós anterior dret	F			9	40	-35	2,91	94,57	116,83	0,44

Fas= Fascicle. F= Lòbul Frontal. T= Lòbul Temporal. Lb= Lòbul Límbic. Tamany= Tamany del cluster. MNI= *Montreal Neurological Institute*. t= Valors de l'estadísitc t Student. ADC Cont= Mitjana dels valors d'ADC pel grup control. ADC SdMet= Mitjana dels valors d'ADC pel grup de pacients. r= Grandària de l'efecte. ‡ ADC (mm^2/s $x10^{-6}$). * (Mori i cols., 2005).

L'anàlisi de correlacions entre els valors de cada factors de risc vascular i els valors d'ADC no mostren diferències significatives (nivell de significació de p = 0,001 no corregit).

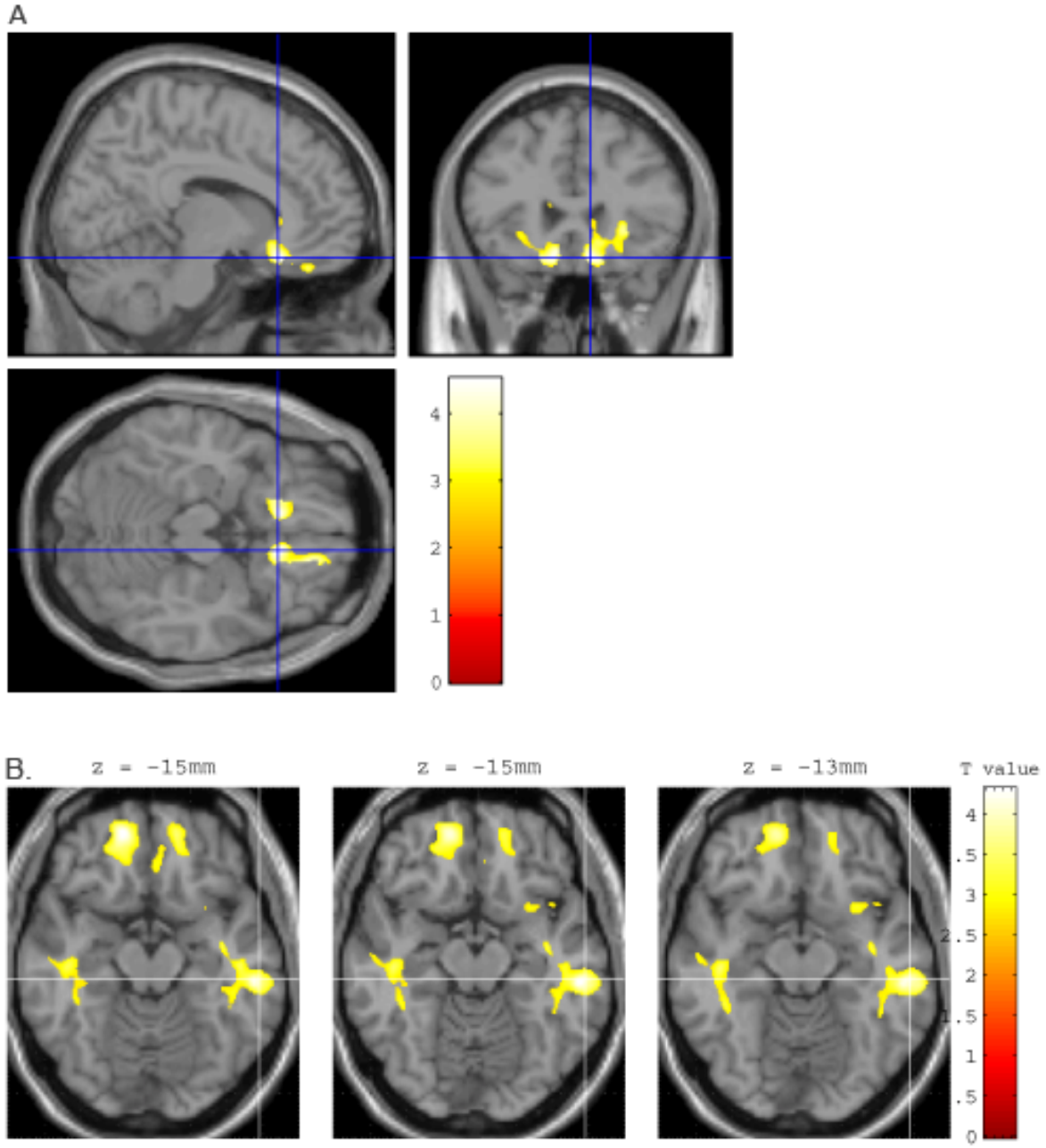


Figura 14. Regions en les que els pacients mostren diferències significatives respecte als controls.

La figura 14.A mostra una disminució dels valors d'FA i la figura 14.B mostra un increment dels valors d'ADC. La barra de color representa els valors de l'estadístic t. Els mapes estadístics estan representats segons la convenció neurològica (el costat esquerre representa l'hemisferi esquerre) i estan sobreposats a una plantilla de cervell proporcionada pel programa SPM-5.

4.3 Estudi 3. Relació entre l'anisotropia fraccional de la substància blanca i l'alentiment de la velocitat de processament dels pacients amb Síndrome Metabòlica.

Les característiques demogràfiques i les dades de laboratori de la submostra utilitzada per a aquest estudi han estat descrites prèviament al punt 4.2.

En relació al rendiment neuropsicològic entre el grup de pacients i el grup de controls, el grup de pacients mostra una proporció superior de subjectes lents respecte als tests SDMT i GPT mà no dominant (Taula 21). No s'han trobat diferències significatives entre els grups respecte a la resta de variables analitzades. Així com tampoc existeixen diferències significatives respecte a les puntuacions directes dels tests neuropsicològics entre els membres dels dos grups.

Taula 21. Comparació entre els grups respecte a la proporció de persones amb baix rendiment en proves de velocitat (Pc<25).

Mesura de velocitat	Síndrome Metabòlica			Controls			Estadístic (X^2)	valor p
	Mitjana (DT)	Rang	Pc<25	Mitjana (DT)	Rang	Pc<25		
SDMT	42,63 (15,90)	19-61	6	49,58 (11,57)	31-68	0	7,135	0,008
GPT MD	88,53 (37,88)	59-221	7	72,16 (12,81)	59-110	3	2,171	0,141
GPT MND	99,74 (41,63)	62-233	8	81,95 (24,22)	55-170	2	4,886	0,027
TR CPT-II	440,53 (71,33)	329-557	8	422,01 (55,23)	322-487	7	0,110	0,740

SDMT = *Symbol Digit Modalities Test*. GPT = *Grooved Pegboard Test*. MD = Mà dominant. MND = Mà no dominant. TR CPT-II = Temps de reacció del *Continuous Performance Test-II*. Pc = Percentil. X^2 = Test Chi quadrat.

En el grup de pacients els resultats d'FA correlacionen positivament amb el rendiment del test SDMT, específicament a la part anterior i posterior del cos callós (Taula 22. Figura 15 A i B). La mesura del temps de reacció del CPT-II correlaciona negativament amb la part anterior del cos callós (Taula 22. Figura 14 C). L'anàlisi de correlació no ha mostrat resultats significatius pel grup control, o pels contrastos contraris. Així com tampoc no s'ha evidenciat una correlació

significativa entre els valors d'FA i les altres variables explorades en el grup de pacients.

Taula 22. Correlació entre els valors d'FA i el rendiment en proves de velocitat dels pacients amb Síndrome Metabòlica.

Mesura de velocitat	Regió anatòmica	Lòbul	Tamany (mm^3)	Coordenades MNI			valor p (corregit)	r
				x	y	z		
SDMT								
	Cos callós anterior dret	F	8419	21	29	28	0,016	0,8
	Cos callós posterior esquerre	O-T	11331	-33	-44	9	0,015	0,7
TR CPT-II								
	Cos callós anterior esquerre	F	25171	-17	26	22	0,003	0,7

SDMT= *Symbol Digit Modalities Test*. TR CPT-II= Temps de Reacció del *Continuous Performance Test-II*. F= Lòbul Frontal. O= Lòbul Occipital. T= Lòbul Temporal. MNI= *Montreal Neurological Institute*. r = Coeficient de correlació de Pearson.

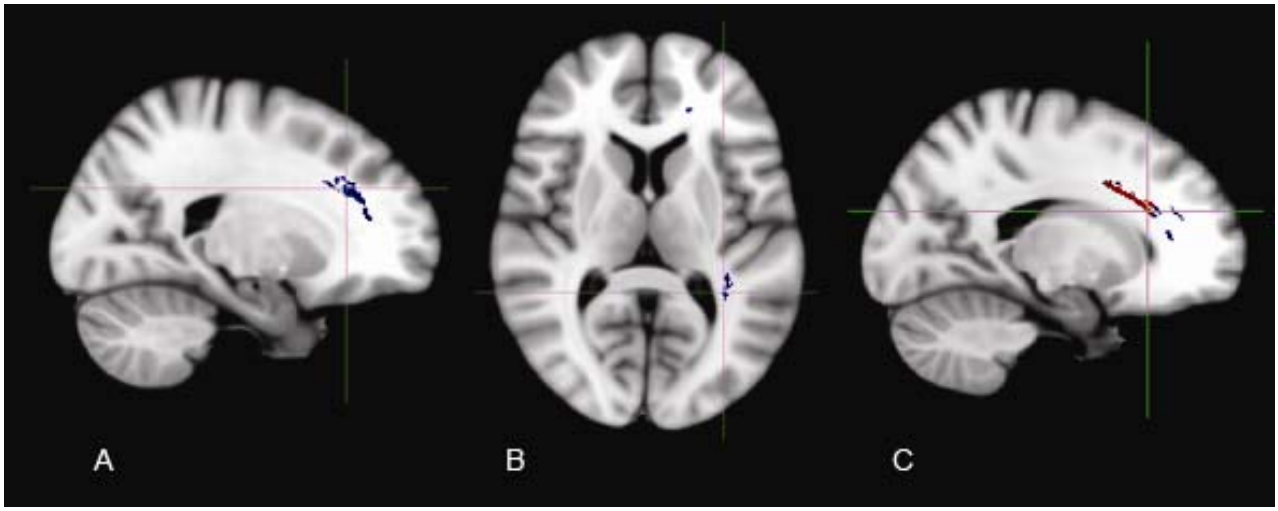


Figura 15. Resultats de la correlació entre els valors d'FA i les variables de processament de la informació.

Les figures 15.A i 15.B (color blau) mostren una correlació positiva entre els valors d'FA i el rendiment en el test SDMT. La figura 15.C (color vermell) mostra una correlació negativa entre els valors d'FA i el rendiment a la mesura de temps de reacció del CPT-II. Les imatges estan representades segons la convenció radiològica (el costat esquerre correspon a l'hemisferi dret).

5. DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

5.1 Estudi 1. Alentiment de la velocitat de processament i disfuncions executives en pacients amb Síndrome Metabòlica.

Els resultats obtinguts en aquest estudi mostren que la SdMet comporta un declivi en el rendiment cognitiu. Específicament, el perfil neuropsicològic dels pacients amb SdMet es caracteritza per la disfunció de dos dominis cognitius: la velocitat de processament de la informació i les funcions executives.

La velocitat de processament ha estat avaluada amb el GPT MD i MND mesurant el temps necessari per omplir un panell perforat amb petites peces metàl·liques. La disfunció executiva s'evidencia per diverses mesures: la interferència retroactiva, la fluència semàntica i el subtest d'aritmètica del WAIS-III. La interferència retroactiva es calcula restant el nombre de paraules obtingudes a l'assaig V de RAVLT del total obtingut a l'assaig VI. Aquesta mesura mostra l'efecte de la interferència de nou material après respecte al record d'aprenentatges previs. La fluència semàntica mesura el nombre de paraules (noms d'animals) produït en un minut, una mala execució en aquesta prova comporta dificultats en l'ús d'estratègies de recuperació de la informació apresa. Finalment el subtest d'aritmètica del WAIS-III requereix la capacitat de resoldre problemes aritmètics

presentats verbalment. Aquest test avalua la capacitat d'organitzar els elements del problema, així com la memòria de treball i els recursos atencionals (Lezak i cols., 2004).

Les diferències entre els pacients i els controls romanen després de controlar els possibles efectes de l'educació i del gènere. Contràriament, algunes funcions cognitives no es veuen alterades per l'efecte de la SdMet. Així doncs, no es van trobar diferències significatives en les funcions visoperceptives i visoespacials, avaluades pel test de reconeixement de cares de Benton (forma abreviada), l'aprenentatge verbal i el record a llarg termini mesurat amb el RAVLT, i les funcions executives d'alt nivell explorades a partir del WCST, el TMT B i el test d'Stroop.

Els resultats obtinguts en aquest treball són congruents amb estudis anteriors que han investigat l'efecte aïllat dels factors de risc vascular al cervell (Abbatecola i cols., 2004; Elias i cols., 2004; Kivipelto i cols., 2005; Vicario i cols., 2005). A més els dèficits de velocitat i les disfuncions executives han estat evidenciats en pacients amb factors de risc vascular sense deteriorament cognitiu que progressen a un estat de deteriorament cognitiu vascular (Ingles i col., 2007).

Altres estudis mostren la relació entre la SdMet i la velocitat de processament de la informació a partir d'estudis poblacionals utilitzant dissenys transversals (Dik i cols., 2007), però contràriament als nostres resultats també mostren lleugera alteració del record immediat, la intel·ligència fluida i el rendiment cognitiu general mesurat amb el MMSE. Aquests estudis, a diferència del nostre, no controlen el nivell cognitiu general dels subjectes prèviament a la mesura de les capacitats cognitives.

Els nostres resultants estan d'acord amb estudis anteriors com el treball de Van den Berg i cols., (2008), on els autors comparen tres grups, un grup amb diabetis tipus II, un grup amb SdMet i un grup de controls. Els resultats mostren que els dos grups de pacients tenen un menor rendiment en tasques de velocitat de

processament de la informació, en comparació al grup de controls. En aquest cas, la velocitat de processament està mesurada amb una variable composta per les mesures del *Trail Making Test Part A, test d' Stroop (Part I i II)* i el subtest de clau de números del WAIS-III. A més els autors, en el grup amb diabetis tipus II, en el que hi troben diferències addicionals en les funcions executives, mesurades a partir d'una mesura composta del *Trail Making Test Part B, test d'Stroop (part III), the Brixton Spatial Anticipation Test*, i mesures de fluència semàntica i fonètica.

Els dos grups de pacients d'aquest estudi eren molt similars respecte al seu perfil de factors de risc vascular. Aquest fet indicaria segons els autors que el conjunt de factors de risc vascular sofert per aquests pacients, a part de les diferències respecte al metabolisme de la glucosa, juguen un paper important en el declivi cognitiu evidenciat i que aquest declivi pot iniciar-se en un estat de prediabetis (SdMet), tal i com succeeix en el nostre grup de pacients.

A diferència del nostre estudi, en el que la presència de factors de risc vascular en el grup control es nul·la, el treball de van den Berg i cols., (2008) permet l'existència d'un factor de risc vascular aïllat en el grup control. Aquest fet podria explicar perquè en els nostres resultats evidenciem més diferències en el grup de pacients amb SdMet respecte al grup de controls sans. Així els nostres resultats mostren diferències en dos dominis cognitius, tant en la velocitat de processament de la informació com en les funcions executives.

Una possible explicació de l'alteració cognitiva observada en aquesta mostra és l'afectació cerebral subcortical produïda per patologia vascular silent. La SdMet ha estat relacionada amb un increment de l'arteriosclerosi (Kawamoto i cols., 2007) i un major estrès oxidatiu cel·lular (Nicolson i cols., 2007). Les alteracions moleculars i estructurals a la SdMet són conseqüència de la presència del factors de risc vascular. De fet l'efecte sindròmic dels factors de risc vascular s'ha descrit prèviament en relació al risc de patir infarts cerebrals i malalties coronàries (Isomaa i cols., 2001), i ha estat associat amb l'aterosclerosis intracraneal (Bang i cols., 2005), que podria ser la causant de la patologia de petit vas.

Els resultats obtinguts en aquests estudis no ofereixen evidències directes de la implicació vascular en el perfil neuropsicològic de la SdMet. Aquesta informació es pot obtenir mitjançant tècniques de neuroimatge com la DTI. Els resultats del segon i tercer estudi permetran evidenciar un perfil de deteriorament estructural en una submostra de pacients, així com una relació entre el rendiment en proves de velocitat de processament i els paràmetres de SB.

Tot i que el mecanisme específic d'afectació cerebral no està clar, l'ús de mètodes no invasius permet obtenir informació de canvis subtils de la SB. La patologia de petit vas podria ser responsable de les alteracions microestructurals a causa d'un estat de desregularització vascular al cervell. Aquesta desregularització podria comportar un perfil neuropsicològic específic.

Estudis previs utilitzen la tècnica DTI per relacionar el perfil neuropsicològic durant l'envelliment i els indicadors de deteriorament de la SB. Aquests estudis estan d'acord amb els nostres resultats neuropsicològics i mostren com la degeneració de la SB associada a l'edat, específicament del lòbul frontal, està relacionada amb el rendiment en tasques de velocitat de processament i de memòria de treball (Kennedy i cols., 2009a). Per tant, el deteriorament estructural de predomini anterior està d'acord amb els dèficits neuropsicològics observats a la nostra mostra de pacients. De manera similar, la preservació dels altres dominis cognitius explorats indica la integritat de les àrees posteriors del cervell i de les seves connexions.

Els nostres resultats suggereixen que la SdMet és un estat prodròmic de deteriorament cognitiu vascular, aquest perfil es caracteritza per l'alentiment de la velocitat de processament i una lleu disfunció executiva (O'Brien i cols., 2003) així com per l'alentiment psicomotor i els dèficits de memòria immediata.

Nordlund i cols., (2007) van trobar diferències significatives entre pacients amb deteriorament cognitiu lleu de tipus vascular respecte als pacients amb diagnòstic de deteriorament cognitiu lleu no vascular a les funcions executives, la velocitat,

l'atenció i el llenguatge. Aquests autors incloïen a la mostra persones amb diagnòstic d'accident vascular cerebral i infart isquèmic transitori. Sachdev i cols., (2004) informen de resultats similars, així els pacients amb deteriorament cognitiu lleu vascular es diferencien dels controls respecte al seu rendiment en les funcions executives, la velocitat de processament de la informació, la memòria visual, l'abstracció i la visoconstrucció. En relació amb aquests resultats els nostres resultats mostren un perfil específic d'alentiment de velocitat i disfunció executiva indicant un estat prodròmic de deteriorament cognitiu. Tot i així, seria necessari realitzar estudis longitudinals per confirmar si la SdMet és un estadi previ al DCV. En aquest sentit, la realització d'estudis de seguiment d'aquests pacients podria ser de gran interès.

Treballs previs que comparen pacients i controls no han exclòs de les seves mostres els controls que patien algun dels factors de risc vascular de la SdMet (van den Berg i cols., 2008). L'efecte dels factors de risc aïllats sobre la cognició i per tant la presència de factors de risc aïllats al grup control podria estar influenciant lleugerament els resultats obtinguts. En el nostre estudi s'han aplicat uns criteris d'exclusió estrictes i els controls no tenen cap dels factors de risc vascular de la SdMet.

Per altra banda, en aquest estudi s'ha realitzat una extensa avaluació neuropsicològica utilitzant un disseny de cas-control per poder comparar l'efecte de la SdMet en els diferents dominis cognitius. A més, els nostres subjectes mostraven puntuacions normals del MMSE i s'han controlat els efectes de l'educació i del gènere fet que podria indicar que els nostres resultats mostren un inici subtil de deteriorament vascular, suggestiu de ser controlat al llarg del temps.

En aquest treball s'ha estudiat, a partir d'una anàlisi discriminant, quines proves neuropsicològiques permeten diferenciar les dues mostres d'estudi. El resultat d'aquesta anàlisi mostra que el temps de reacció del CPT-II i el subtest de cubs del WAIS-III són les variables que millor discriminaven els grups. En la nostra opinió aquestes variables s'haurien de tenir en compte en els protocols clínics perquè

poden oferir informació sobre l'evolució del perfil cognitiu dels pacients amb SdMet i de la diferència entre aquest perfil i l'envelliment normal.

Els resultats obtinguts en aquest treball són suggestius però alhora aquest estudi està limitat per diversos factors. L'aplicació dels criteris d'inclusió i exclusió comentats anteriorment ha comportat una reducció considerable dels pacients i controls elegibles per formar part de la mostra, degut a l'elevada comorbilitat de la SdMet i de l'envelliment amb altres patologies considerades criteris d'exclusió, com és el cas de la patologia vascular. El fet de no tenir una mostra suficientment àmplia ha provocat a més que no s'hagi pogut estudiar l'efecte del gènere en profunditat. Les diferències evidenciades entre homes i dones respecte a les manifestacions de la SdMet fa que un objectiu d'estudi interessant per a propers treballs sigui la interacció del gènere i l'edat en relació al risc associat a aquests pacients.

Per altra banda, en estudis futurs un nombre total de subjectes superior i la selecció d'un grup de subjectes amb un o dos factors de risc podrien ajudar a establir si la SdMet comporta un efecte sindròmic sobre el SNC major que la suma de les seves parts.

Per concloure, els pacients amb SdMet mostren un perfil neuropsicològic específic. La detecció de manifestacions específiques en aquests pacients podria ser el proper pas a seguir en el camp de la prevenció del deteriorament cognitiu durant l'envelliment. Per aquest motiu, es proposa que la SdMet s'inclogui com a variable d'estudi en la recerca sobre l'envelliment, per tal de detectar el seu paper en la diferència entre l'envelliment normal i l'envelliment amb èxit.

5.2 Estudi 2. Canvis microestructurals de la substància blanca en pacients amb Síndrome Metabòlica: un estudi de *Diffusion Tensor Imaging.*

Els resultats obtinguts en aquest estudi indiquen que la SdMet comporta una alteració de la microestructura cerebral. El patró de deteriorament observat a la nostra mostra evidencia un gradient anterioposterior de disminució dels valors d'FA, amb afectació superior a les estructures del lòbul frontal.

Aquest patró ha estat proposat prèviament en humans, associat a l'envelliment (Pfefferbaum i cols., 2005), i ha estat confirmat en models animals (Makris i cols., 2007). S'ha descrit que les àrees que han experimentat una evolució filogenètica posterior, i aquelles que maduren més tard durant el desenvolupament cerebral són les regions més sensibles a l'envelliment del neocòrtex (Raz i cols., 1997).

Encara no es coneix clarament com la SdMet afecta al cervell. Resultats recents mostren una associació inversa entre els factors de risc vascular i la integritat estructural (Raz i cols., 2008) i el metabolisme de la glucosa del lòbul frontal (Kuczynski i cols., 2009). Estudis sobre la influència aïllada de factors de risc vasculars sobre el cervell troben alteracions cerebrals, específicament al lòbul frontal (Gazdzinski i cols., 2008; Kumar i cols., 2008a; Sahin i cols., 2008). Tot i així, els mecanismes patofisiològics subjacent a aquests canvis, no estan clars. Els mecanismes que actualment es proposen són l'increment de l'acció dels radicals lliures, la reducció del transport d'insulina al cervell, l'activitat inflamatòria i els canvis en els factors neurotròfics (Gazdzinski i cols., 2008; Sahin i cols., 2008; Witte i cols., 2009; Lusis i cols., 2008).

Els estudis histopatològics han relacionat l'alteració microvascular de la SB del lòbul frontal amb l'arteriosclerosi perifèrica i amb l'envelliment (Farkas i cols., 2006). Les alteracions de la SB corresponen a processos de pèrdua axonal i gliosis (Scheltens i cols., 1995). Un model animal d'isquèmia mostra que la hipoperfusió cerebral crònica pot causar dany a les cèl·lules glials, especialment a les parts anteriors del cervell (Farkas i cols., 2004).

Aquests processos, han estat proposats com els mecanismes patològics subjacents als canvis observats en els valors d'FA i d'ADC durant l'envelliment i la patologia cerebrovascular (Chabriat i cols., 1999; Pfefferbaum i cols., 2000). De fet, en un estudi de pacients amb patologia cerebrovascular simptomàtica i asimptomàtica, els valors d'FA i els d'ADC correlacionaven amb els canvis dels marcadors de pèrdua o disfunció neuronal, com N-acetil aspartat (Nitkunan i cols., 2008a).

La SdMet i les alteracions associades a aquesta comporten canvis patològics a les artèries (Kurl i cols., 2006). Actualment s'ha descrit un risc superior d'infart cerebral en pacients amb SdMet, fet que mostra la influència de la SdMet en el correcte subministrament de flux sanguini de les grans artèries (Chen i cols., 2006). Per altra banda, la SdMet també està associada a la patologia cerebrovascular de petit vas, i s'ha relacionat amb la presència d'arteriosclerosi intracraneal (Bang i cols., 2005). L'alteració de la microestructura cerebral observada en aquests pacients podria ser un indicador inicial de patologia cerebrovascular de petit vas, aquesta estaria relacionada amb un estat crònic de desregularització cerebral que afectaria principalment a la SB.

Actualment hi ha un interès creixent en l'estudi de les fases inicials de desenvolupament de la microangiopatia. Aquesta malaltia és freqüent durant la vellesa i constitueix un factor de risc independent per la recurrència d'accident vasculars i d'alteració cognitiva. Per tant, la detecció i seguiment d'estats prodròmics d'aquesta patologia podria comportar la detecció de factors rellevants que influencien la seva progressió, i podria facilitar informació pel desenvolupament de programes de prevenció.

La SdMet és un conjunt de factors de risc vascular que freqüentment apareixen de manera concomitant amb altres patologies com patologia arterial coronària, patologia arterial perifèrica, infarts cerebralS, alteracions renals, esteatosis hepàtica no alcohòlica (Nicolson i cols., 2007), ovaris poliquístics (Cussons i cols., 2008), i apnea obstructiva (Jean-Louis i cols., 2008). En el nostre estudi s'ha intentat evitar la influència de malalties associades a la SdMet mitjançant la

selecció de la mostra, d'aquesta manera es pretenia poder identificar els efectes aïllats de la SdMet en el cervell adult. Els grups d'estudi estan aparellats per edat i els criteris d'exclusió aplicats són molt estrictes.

Al mateix temps, l'aplicació d'uns criteris d'exclusió estrictes ha comportat que la mostra inclogui un nombre reduït de subjectes totals. A més, la mostra de pacients inclou pocs subjectes amb quatre o cinc factors de risc vascular ja que aquests subjectes són sovint exclosos per patir complicacions cardiovasculars associades a la SdMet. Per aquest darrer motiu, la meitat de la mostra de pacients estudiada estava formada per persones amb tres factors de risc vascular, el nombre mínim pel diagnòstic de la SdMet.

En aquest estudi el grup control està format per persones sense cap factor de risc vascular. Aquest criteri ens permet controlar l'estat de salut de la mostra control, però al mateix temps, aquesta elecció ha fet impossible comparar el grup de persones sense factors de risc vascular i el grup de pacients amb SdMet, respecte a un hipotètic grup de persones amb un o dos factors de risc vascular. A més, els pacients no eren homogenis respecte als factors de risc que patien, tot i que complien criteris pel diagnòstic de la SdMet (d'acord amb la definició establerta pel NCEP ATP-III (Grundy i cols., 2005). Aquestes limitacions han comportat que no es pogués estudiar els possibles efectes sinèrgics de la SdMet a la nostra mostra (Yaffe i cols., 2007b). Aquestes limitacions haurien de ser resoltes en futurs estudis.

Estudis previs associen alguns dels factors de risc vascular que componen la SdMet amb lesions de la SB, aquest és el cas de la hipertensió (de Leeuw i cols., 1999), l'obesitat (Jagust i cols., 2005) i la diabetis tipus II (Manschot i cols., 2006). Tot i així, en el nostre estudi l'anàlisi de correlacions entre els factors de risc vascular i els valors d'FA i d'ADC no mostren una relació significativa. Aquests resultats podrien estar explicats per la grandària de la mostra que és limitada i comporta un baix poder estadístic.

Entre els factors que componen la SdMet, la hipertensió és un dels que més s'ha relacionat amb les alteracions de la SB (Nitkuna i cols., 2008a; de Leeuw i cols., 1999). La falta de correlació en el nostre estudi entre els valors de pressió arterial i els paràmetres de DTI es podria relacionar amb els efectes de la medicació antihipertensiva. Aquest tema és un aspecte rellevant per l'estudi de l'envelliment (Knopman i cols., 2009), ja que la medicació antihipertensiva s'ha relacionat amb la reducció del risc de demència i la reducció dels canvis neuropatològics en pacients diagnosticats de MA (Haag i col., 2009). De fet, estudis anteriors han mostrat que els pacients hipertensos amb la pressió arterial controlada tenien un risc de dany a la SB cerebral moderat, mentre que en els pacients amb HTA no controlada aquest risc era superior (de Leeuw i cols., 2002). A la nostra mostra d'estudi tots aquells pacients que tenien HTA eren hipertensos moderats, i tots ells rebien tractament per aquesta condició. Tenint en compte aquestes dades i els resultats dels estudis anteriors s'ha de considerar la possibilitat que els resultats obtinguts en aquest estudi puguin estar influenciats per l'efecte de la medicació.

Els estudis de seguiment d'aquests pacients podrien mostrar una evolució del perfil de dany cerebral i ajudar a relacionar possibles alteracions cognitives amb el deteriorament de la SB observat. El control de la SdMet i la seva evolució podria ser un objectiu principal a les societats en les que hi ha un augment progressiu de la prevalença d'aquesta síndrome, així com de la població envellida.

5.3 Estudi 3. Relació entre l'anisotropia fraccional de la substància blanca i l'alentiment de la velocitat de processament dels pacients amb Síndrome Metabòlica.

Estudis previs han relacionat la SdMet amb l'alentiment de la velocitat de processament de la informació (Dik i cols., 2007; Van den Berg i cols., 2008) així com amb alteracions microestructurals de la SB. Els resultats del nostre estudi, evidencien que els pacients amb SdMet són més lents que els seus controls sense factors de risc vascular, i que les mesures de velocitat de processament de la informació correlacionen amb indicadors d'alteració de la SB, obtinguts a partir de la tècnica de DTI. Els resultats de les correlacions són significatius a les parts anterior i posterior del cos callós, especialment a les fibres del cos callós del lòbul frontal.

D'acord amb els nostres resultats, un estudi amb pacients diabètics (tipus I) va mostrar una associació entre les mesures d'FA a l'espleni del cos callós, la *corona radiata* i la radiació òptica amb el temps invertit en realitzar la còpia de la figura de Rey i amb les puntuacions del *Grooved Pegboard Test*. Aquest resultat mostra un efecte específic d'un factor de risc vascular en regions relacionades amb la velocitat de processament de la informació (Kodl i cols., 2008). L'alentiment de processament també s'ha relacionat amb una major atròfia del cos callós en estudis sobre l'envelliment normal (Sullivan i cols., 2008) i quan s'estudien subjectes amb hiperintensitats de SB (Jokinen i cols., 2007), aquests resultats reflecteixen l'efecte del dany cerebral subcortical.

Estudis recents sobre l'envelliment corroboren els resultats neuropsicològics i de neuroimatge del nostre treball i mostren associació entre la degeneració de la SB i l'alentiment de la velocitat de processament i de les funcions executives, especialment al lòbul frontal (Kennedy i cols., 2009a). Altres estudis com el de Madden i cols., (2004) emfatitzen la importància del cos callós anterior i posterior per la velocitat de processament, tant en joves com en vells. En joves, els autors troben que el millor predictor del temps de reacció és el valor d'FA a l'*esplenium*,

mentre que en persones d'edat avançada el millor predictor és el valor d'FA a la part anterior de la capsula interna.

Un estudi recent de RM funcional utilitzant una versió oral del SDMT mostra la implicació d'àrees anteroposteriors del cervell durant la realització de la tasca. Específicament es van involucrar àrees occipitals (relacionades amb la percepció visual i l'atenció) i els circuits fronto-parietals. Els autors relacionaven aquests darrers circuits amb la velocitat, l'atenció i la memòria de treball, tots ells processos necessaris per realitzar la tasca del SDMT (Forn i cols., 2009). De manera similar, Madden i cols., (2009) van mostrar que les correlacions entre els valors d'FA i el temps de reacció d'algunes tasques conductuals no eren exclusivament dependents del processament perceptual-motor i podien reflectir dèficits en processos de pressa de decisió. L'alteració en aquests processos està relacionada amb al dany de la SB associada a l'edat, especificament en regions del circuit frontoparietal (*genu* central i *esplenium*-fascicle parietal). De la mateixa manera, l'implicació anteroposterior dels nostres resultats podria reflectir la influència de processos atencionals i executius en el context del control visomotor i la regulació de la resposta. De fet, una major integritat callosa permetrà una resposta més ràpida davant la tasca, com a conseqüència d'una millor integració de la informació.

Els estudis exposats anteriorment mostren una relació entre la integritat del cos callós i la velocitat de processament i l'atenció durant l'envelliment, cap d'aquests estudis controla l'efecte de la SdMet a les seves mostres. Tot i així, els nostres resultats mostren que els resultats d'aquests estudis podrien estar influenciats per l'efecte de la presència de la SdMet.

Els nostres resultats destaquen la importància de diferenciar l'envelliment amb èxit (en aquest cas el nostre grup control) de l'envelliment normal i l'envelliment patològic. Els nostres resultats mostren una correlació entre els valors d'FA i la velocitat de processament en el grup de pacients amb SdMet, no sent així en el grup de subjectes sans. L'envelliment amb èxit és un concepte ampli que va ser

inicialment proposat per explicar l'heterogeneïtat dins de l'envelliment (Rowe i cols., 1987). L'envelliment saludable comporta evitar patologies i discapacitats durant la vellesa, mantenint un bon rendiment cognitiu i físic, i unes bones capacitats d'interacció social. Els factors de risc vascular són molt comuns durant l'envelliment, però quan es presenten de manera sindròmica, evidenciant el diagnòstic de SdMet, poden predisposar a processos patològics i poden produir un estat inicial de deteriorament, que limita la possibilitat d'un envelliment exitós.

A la nostra mostra, es va intentar evitar l'efecte d'altres variables relacionades amb un envelliment patològic. Els nostres grups eren homogenis respecte a l'edat, el gènere, l'educació i l'àrea geogràfica d'origen. Aquest fet emfatitza l'efecte de la SdMet com a principal factor que contribueix als resultats obtinguts. A més, el fet que la mostra estudiada estigui formada per persones relativament joves, la mitjana d'edat dels grups era seixanta anys, emfatitza la importància del control de la SdMet també durant l'edat adulta.

Malgrat que el mecanisme específic de dany associat a la SdMet no es coneix, un estat de desregularització vascular crònica al cervell podria comportar alteracions microestructurals i com a conseqüència un estat de patologia de petit vas (Arboix i cols., 2009a). De manera similar, estudis recents proposen que l'efecte tòxic sobre les neurones causat per l'acumulació d'*AGEs (Advanced Glycation End Products)* en relació amb els factors de risc vascular inclosos a la SdMet, com és el cas de la diabetis. A més alguns mecanismes neurodegeneratius han estat associats a la diabetis mostrant la influència d'AGEs en el metabolisme amiloide d'aquests pacients. Altres factors de risc vascular també s'han relacionat amb processos neurodegeneratius, a l'obesitat, el teixit adipós secreta adipocitocines, com la leptina, que poden estar relacionades amb aquests processos. Per tant, els factors de risc vascular que componen la SdMet podrien influenciar tant la patologia cerebrovascular com els processos neurodegeneratius (Arboix i cols., 2009b; Milionis i cols., 2008), tots dos processos podrien ser subjacents a les alteracions microestructurals i cognitives detectades en el grup amb SdMet.

La DTI és una tècnica que permet la detecció precoç de les alteracions de la SB, fins i tot a regions aparentment normals segons imatges anatòmiques convencionals. Aquest estudi evidencia la relació entre les mesures de DTI i el rendiment cognitiu i mostra la detecció de dèficits funcionals i estructurals en un estat inicial de deteriorament, quan els pacients es troben en un estat prodròmic de DCV. Fins a on arriba el nostre coneixement, els resultats obtinguts en aquest estudi són la primera evidència de la implicació vascular, detectada mitjançant una tècnica de neuroimatge, i el rendiment neuropsicològic descrit en els pacients amb SdMet.

Altres estudis de neuroimatge han utilitzat diferents tècniques per estudiar la relació de la SdMet i la SB o els infarts llacunars (Kwon i cols., 2006; Bokura i cols., 2008). La patologia de petit vas comporta risc per la recurrència d'accidents vasculars cerebrals i el deteriorament cognitiu durant l'envelliment (Vermeer i cols., 2003). L'estudi d'aquesta patologia en estats clínics inicials així com el seguiment d'estats prodròmics podria evidenciar quins factors són rellevants i influencien en la seva progressió.

Tot i que els nostres resultats són suggestius hi ha diversos aspectes que limiten aquest estudi. La limitació més important és la grandària de la mostra, aquesta és limitada degut a l'elevada comorbilitat de la SdMet i l'envelliment amb algunes de les patologies descrites als criteris d'exclusió, com per exemple la patologia vascular.

A més, en un futur seria interessant incloure un grup de persones amb un o dos factors de risc vascular que pogués facilitar l'anàlisi dels efectes sinèrgics dels factors de risc vascular que composen la SdMet. A més, el disseny utilitzat en aquest estudi és transversal, un disseny longitudinal en estudis de seguiment permetria mostrar si els perfil cognitiu i de dany estructural mostrat en aquests pacients evoluciona.

En conclusió, el nostre estudi troba una correlació entre l'alteració microestructural de la SB i els dèficits de velocitat de processament de la informació en els pacients amb SdMet, utilitzant la tècnica DTI. Aquests resultats són una evidència de la implicació vascular en el rendiment cognitiu dels pacients amb SdMet. Aquesta metodologia permet la detecció d'estats inicials de deteriorament que suggereixen la influència de la SdMet durant l'envelliment normal i en el que podria ser un estat prodròmic d'envelliment patològic.

La prevalença de la SdMet en les societats modernes està incrementant i aquesta és especialment elevada durant la vellesa. Els nostres resultats destaquen la importància de prevenir i controlar la SdMet per la seva associació amb dany estructural i funcional en el SNC durant l'envelliment.

6. DISCUSSIÓ GENERAL

6. DISCUSSIÓ GENERAL

L'efecte dels factors de risc vascular sobre el SNC durant l'envelliment ha estat estudiat des de diferents perspectives: l'ús d'índex de risc vascular, l'estudi de factors de risc vascular aïllats i l'estudi de grups amb conjunt de riscs vasculars.

La SdMet és un conjunt de factors de risc vascular on els seus components estan relacionats i segons alguns autors, comporten un risc superior de patologia vascular respecte a la presència aïllada dels factors de risc que la composen. Altres autors han qüestionat aquest fet així com el rol de la SdMet a la pràctica clínica (Grundy 2006; Davidson 2006).

Els defensors d'aquesta entitat proposen que clínicament el concepte de SdMet permet la identificació de persones amb un risc de patologia vascular a llarg termini, susceptible de ser identificats i estudiats en etapes molt anteriors al desenvolupament de patologia associada, aquest concepte no s'ha d'utilitzar com a substitut dels algoritmes de detecció de risc a curt termini, i destaquen que aquest tipus d'índex també es poden aplicar als pacients amb la SdMet. Aquest concepte permet el canvi de focus d'atenció de la medicina primària respecte als factors de risc vascular i a l'aplicació dels tractaments, passant d'un punt de vista unifactorial

a una visió multifactorial. A més, el concepte de SdMet permet la detecció de factors de risc que normalment no s'acostumen a destacar en els reconeixements convencionals, i que s'han relacionat amb els risc de patologia cerebrovascular, com pot ser la presència de resistència a la insulina. Aquesta visió àmplia de l'estudi dels factors de risc com a síndrome permet centrar l'atenció en la necessitat d'implementació de teràpies on es fomentin canvis dels estils de vida des de moments inicials, en els que la patologia vascular encara no s'ha evidenciat. El terme SdMet implica la progressió de la condició patològica i per tant l'empitjorament de la situació del pacients, fet que dona importància altra vegada a les tasques de detecció, control i prevenció dels estats inicials d'aquest diagnòstic (Grundy 2006), sobretot des de l'atenció primària.

Actualment, la SdMet ha estat vinculada a l'envelliment i apareix sovint a partir de l'edat adulta, de manera més prevalent a les dones a partir dels seixanta anys. Avui en dia, l'interès en l'efecte de la SdMet sobre l'envelliment del SNC recau en l'alta prevalença d'aquesta síndrome en les societats modernes. En aquestes poblacions el risc de manifestar SdMet i patologies associades s'incrementa en relació amb els canvis d'hàbits alimentaris, l'adquisició d'hàbits sedentaris, així com amb el creixement de l'esperança de vida, comportant un possible augment de la patologia cerebrovascular i conseqüentment de l'envelliment patològic.

Els resultats d'aquesta tesi mostren la influència de la SdMet sobre el SNC durant l'envelliment, evidenciant diferencies cognitives i de la microestructura cerebral, indicadores d'un estat inicial de DCV que podria afavorir processos patològics durant la vellesa que són susceptibles de ser controlats.

Alguns autors han relacionat la SdMet amb dèficits cognitius lleus associats a l'envelliment. Fins el moment pocs estudis han utilitzat un disseny cas-control per estudiar el perfil cognitiu de la SdMet, la majoria de treballs que existeixen fins al moment han evidenciat la relació entre la SdMet i la cognició a partir d'estudis poblacionals. Per altra banda, molts dels treballs que estudien la relació entre la SdMet i la cognició utilitzen mesures de rendiment cognitiu general (tipus MMSE)

(Yaffe i cols., 2004a; Roriz-Cruz i cols., 2007a; Ho i cols., 2008; Luadisio i cols., 2008; Lee i cols., 2009) i només algun d'ells realitzen exploracions neuropsicològiques extenses (Vanhanen i cols., 2006; Van den Berg i cols., 2008; Gatto i cols., 2009; Roberts i cols., 2009).

D'aquesta manera els resultats obtinguts en el primer estudi permeten evidenciar les diferències cognitives dels pacients amb SdMet utilitzant un disseny cas-control i una exploració neuropsicològica àmplia. Els resultats obtinguts mostren com els pacients amb el diagnòstic de SdMet tenen un perfil neuropsicològic amb un menor rendiment respecte als seus controls sans en proves de velocitat de processament, així com una lleu disfunció executiva. De manera similar estudis recents mostren alentiment en pacients amb aquestes característiques utilitzant un disseny similar (van den Berg i cols., 2008). Contràriament a altres estudis, no s'ha trobat diferències significatives respecte a altres funcions cognitives (Komulainen i cols., 2007), aquest fet pot ser degut als diferents dissenys utilitzats, així com a les divergències en les característiques de les mostres estudiades.

En aquest treball, s'ha controlat els efectes del rendiment cognitiu general, realitzant una selecció de la mostra que garantís que els subjectes inclosos no patien deteriorament cognitiu, i s'ha controlat l'efecte de l'educació i del gènere. El gènere és una variable que ha estat relacionada amb els canvis cognitius durant l'envelliment i amb la patologia associada amb la SdMet. Estudis de prevalença de la SdMet durant la vellesa mostren que aquesta és més prevalent entre les dones, mentre que durant l'edat adulta acostuma a ser més prevalent entre els homes (Alegria i cols., 2005; Listerri i cols., 2009). L'afectació cognitiva de la SdMet s'ha relacionat amb el sexe femení, i alguns autors hipotetitzen la possible influència del gènere en els resultats dels seus estudis, tot i així fins el moment no hi ha resultats clars en relació a aquest aspecte. Alguns autors com Vanhanen i cols.,(2006) mostren com la relació entre la SdMet i la MA es presenta només en les dones, mentre que altres treball com el de Laudisio i cols., (2008) troben un millor rendiment cognitiu associat a la SdMet només en dones d'edat avançada. Per altra

banda, alguns dels treballs realitzats fins el moment només inclouen dones a les seves mostres (Komulainen i cols., 2007; Gatto i cols., 2008).

Alguns treballs han proposat diferències significatives entre grups d'edat quan s'estudia les alteracions cognitives associades a la SdMet. D'aquesta manera, s'ha mostrat un efecte beneficiós de la SdMet en les mostres de vells de més edat (Luadisio i cols., 2008; Van den Berg i cols., 2007). En el nostre estudi no hi ha diferències significatives entre els grups respecte a l'edat, aquesta variable no es va estudiar amb més profunditat ja que no s'han descrit efectes beneficiosos de la SdMet en mostres d'edat similar a la nostra (60 anys).

El perfil de dèficit fronto-subcortical evidenciat en aquest primer estudi, en contraposició a la preservació d'altres funcions cognitives, és similar al perfil cognitiu del DCV de tipus subcortical caracteritzat per l'alteració atencional, el dèficit executiu, l'alentiment de la velocitat de processament de la informació i els dèficits mnèsics (O'Brien i cols., 2003). Per tant podria ser indicador de dany vascular subcortical. D'acord amb la definició de DCV el perfil cognitiu dels pacients amb SdMet és congruent amb el concepte de *cervell en estat de risc vascular*, indicador d'un estat prodròmic de DCV susceptible de ser controlat.

Les evidències obtingudes en el primer estudi plantegen la possibilitat de l'afectació de la microestructura cerebral dels pacients amb SdMet com a resultat de la desregularització vascular i d'acord amb els dèficits cognitius descrits. Estudis recents han associat la SdMet amb la patologia de petit vas, així existeix la relació entre la SdMet i la presència de lesions de SB (Park i cols., 2007; Bokura i cols., 2008) i la presència d'infarts cerebrals silents (Kwon i cols., 2006; Bokura i cols., 2008; Park i cols., 2008b), aquesta associació augmenta amb un increment dels factors de risc vascular de la SdMet. En alguns casos aquesta associació persisteix després de controlar altres variables relacionades amb patologia cerebrovascular (l'edat, el gènere, el tabaquisme, els marcadors d'inflamació) (Kwon i cols., 2006). En els nostres estudis s'han intentat controlar el màxim de variables relacionades amb la patologia cerebrovascular, els grups eren homogenis respecte a l'edat, el

gènere i no hi havia diferencies significatives entre la quantitat de fumadors inclosos.

A diferència dels estudis realitzats fins al moment, on s'utilitzen mètodes de recompte de lesions de SB per estudiar l'efecte de la SdMet sobre el SNC, l'ús de la tècnica DTI en aquest tipus de pacients permet la detecció precoç d'alteracions de la microestructura de la SB quan aquesta no s'evidencia mitjançant tècniques de RM convencional (O'Sullivan i cols., 2001). Aquesta tècnica ha demostrat ser de gran utilitat en estudis de desenvolupament, envelliment i de patologia vascular per estudiar l'afectació subtil de la SB. Els resultats obtinguts en el segon estudi mostren un perfil de dany microestructural de la SB en els pacients amb SdMet. Aquests resultats evidencien un patró de deteriorament anteroposterior amb una afectació predominant de les fibres de SB del lòbul frontal.

Tot i els avantatges de l'ús de la tècnica DTI, el procediment d'anàlisi utilitzat en aquest estudi VBM comporta en sí mateix una limitació. Aquesta procediment és sensible a les deformacions atribuïbles a la fase de corregistre. Per evitar aquests problemes en el segon estudi es va realitzar una segona normalització de les imatges, utilitzant una plantilla pròpia de la mostra i posteriorment un expert en neuroimatge va controlar totes les dades per tal de detectar errors de registre. Les noves tècniques d'anàlisi com el TBSS, introduïdes en el tercer estudi, permeten millorar aquests tipus d'errors així com disminuir la possibilitat d'interpretar erròniament dades de *voxels* que en realitat no corresponguin a la SB. Aquest nou procediment permet una millora d'aquests aspectes gràcies a l'estimació d'un esquelet d'FA, aquest es genera a partir de les mitjanes d'FA dels principals feixos de SB de tots els subjectes (Smith i cols., 2009).

El patró d'afectació de la SB anteroposterior evidenciat en el segon estudi és una de les troballes més àmpliament confirmades en els estudis de l'envelliment normal (Salat i cols., 2009). Aquesta afectació predominantment frontal també s'ha descrit prèviament relacionada amb la presència de factors de risc vasculars aïllats (Gazdzinski i cols., 2008; Kumar i cols., 2008a; Sahin i cols., 2008). El

deteriorament de la SB frontal podria estar relacionat amb la patologia de petit vas observada en pacients amb SdMet (Kwon i cols., 2006; Bokura i cols., 2008; Park i cols., 2008b) i ser la conseqüència de processos d'afectació estructural i molecular que es produeixen durant l'envelliment normal i que es podrien veure agreujats per l'efecte de la SdMet, possiblement des de l'edat adulta. La relació entre la presència de SdMet i els infarts cerebrals silents ha estat evidenciada en mostres de subjectes joves (mitjana d'edat aproximada de 50 anys), fet que indica la seva influència durant l'edat adulta (Park i cols., 2008b). De manera similar, els resultats presentats en aquest estudi són indicadors del dany subtil de la SB en una mostra de pacients relativament joves (60 anys d'edat) amb una SdMet lleu (la majoria de pacients tenen només tres factors de la SdMet) en la que s'ha controlat la presència d'altres factors de risc cerebrovascular. Aquest fet és probablement un indicador que el dany causat per la SdMet s'inicia durant etapes anteriors a la vellesa, i emfatitza la necessitat de control i prevenció en persones de mitjana edat en estats molts inicials de la SdMet.

D'acord amb el patró de deteriorament anterioposterior, durant l'envelliment normal hi ha una degradació de la mielina i els microtúbuls i un declivi del nombre i la longitud de les fibres mielinitzades (Marner i cols., 2003). La pèrdua de la mielina es produeix de manera preferent a les fibres primes, que són abundants al lòbul frontal i que es desenvolupen i maduren més tardanament que els axons de diàmetre superior. Les petites fibres de la part anterior del cos callós són especialment vulnerables durant l'envelliment (Bartzokis, 2004).

La detecció de les alteracions de la SB en els pacients amb SdMet podria ser indicador d'un estat prodròmic de deteriorament estructural probablement relacionat amb les manifestacions neuropsicològiques descrites prèviament. Per aquest motiu es planteja realitzar el tercer estudi on es relaciona el rendiment neuropsicològic dels pacients amb la SdMet amb els indicadors de dèficits estructural de la SB. Com s'ha comentat anteriorment altres estudis de neuroimatge han utilitzat diferents tècniques per a estudiar la relació de la SdMet i la SB o els infarts llacunars (Kwon i cols., 2006; Bokura i cols., 2008) tot i així

aquests estudis no han relacionat els seus resultats amb la cognició. Fins on arriba el nostre coneixement, els resultats obtinguts en aquest estudi són la primera evidència de la implicació vascular, detectada mitjançant una tècnica de neuroimatge, i el rendiment neuropsicològic descrit en els pacients amb SdMet.

La relació entre la integritat del cos callós (anterior i posterior) i les tasques de velocitat i atenció ha estat descrita anteriorment (Sullivan i cols., 2008). Congruentment, els nostres resultats mostren una correlació significativa entre l'alentiment de la velocitat de la informació i el valor d'FA al cos callós, amb major implicació del cos callós anterior. El fet que els resultats obtinguts en aquest estudi només es donin en el grup de subjectes podria evidenciar la influència de la SdMet afavorint l'envelliment patològic respecte a l'envelliment exitós representat pel nostre grup control.

Els mecanismes fisiopatològics subjacents als resultats obtinguts en aquesta tesi no es coneixen totalment, recentment es proposa l'efecte de la desregularització vascular com a mecanisme relacionat amb la patologia vascular de petit vas i la seva progressió (Arboix i cols., 2009a). Aquest procés inicialment és asimptomàtic i podria explicar posteriorment la formació d'infarts llacunars, leucoaraiosi i deteriorament cognitiu. Wardlaw i cols., (2005) proposen que la presència de factors de risc vascular facilita l'alteració de l'endoteli arteriolar, produint un subtil increment de la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica amb conseqüències tòxiques pels teixits cerebrals. Inicialment es produeix una afectació de les parets arteriolars i posteriorment hi ha una afectació del teixit perivascular provocant dany neuronal i glial. Com a conseqüència es produirà una alteració en el control del flux sanguini i del senyal neural.

Els criteris d'inclusió i exclusió utilitzats per la selecció de la mostra d'aquests estudis han propiciat dos fenòmens. En primer lloc, aquesta selecció ha permès aconseguir una mostra de pacients sense patologia comòrbida a la SdMet o complicacions associades a la SdMet que poguessin qüestionar la validesa dels resultats obtinguts. Per l'altra banda, l'aplicació d'aquests criteris ha comportat la

selecció d'un grup control de persones velles extremadament sanes, que garantien la independència dels resultats de la presència de factors de risc aïllats. Treballs previs que comparen pacients i controls no han exclòs de les seves mostres els controls que patien algun dels factors de risc vascular de la SdMet (Van den Berg i cols., 2008). De la mateixa manera altres estudis han relacionat la presència de factors de risc aïllats sobre la cognició (van den Berg 2009., per revisió) i per tant la presència de factors de risc aïllats al grup control podria estar influenciant lleugerament els resultats obtinguts.

Però l'aplicació dels criteris d'inclusió i exclusió comentats anteriorment també ha comportat desavantatges significatives en el present treball. En primer lloc, aquests criteris han implicat una reducció considerable dels pacients i controls elegibles per formar part de la mostra, degut a l'elevada comorbilitat de la SdMet i de l'envelliment amb altres patologies considerades criteris d'exclusió. Aquest fet ha provocat una reducció de la grandària total de la mostra i la disminució de representativitat dels resultats respecte a la població general, així com les possibilitats d'anàlisi complementàries.

L'ampliació de la mostra en propers treballs permetria estudiar la interacció entre les variables gènere i edat respecte al deteriorament cognitiu i les alteracions estructurals observades en els pacients amb SdMet. També seria interessant poder controlar l'efecte de cada factor de risc vascular sobre la cognició, així com l'efecte dels tractaments administrats als subjectes.

Segons la literatura, els factors de la SdMet que s'han relacionat de manera més consistent amb l'afectació cognitiva són la HTA i la DM-II (van den Berg i cols., 2009), tot i així alguns estudis també relacionen els altres factors amb alteracions del SNC de manera independent (Bokura i cols., 2008). Respecte al rol dels tractaments administrats, estudis sobre factors de risc vascular aïllats evidencien diferències significatives entre pacients tractats i no tractats, així com entre els pacients tractats controlats i no controlats (de Leeuw i cols., 2002; Yaffe i cols., 2002; Munshi i cols., 2006; Obisesan i cols., 2008). Aquestes troballes podrien estar

influenciant els resultats dels estudis amb pacients amb SdMet realitzats fins el moment.

Per altra banda, el fet de no incloure un tercer grup de persones amb un o dos factors de risc vascular ha limitat l'anàlisi de l'efecte sinèrgic de la SdMet sobre el SNC que permetria evidenciar si aquest efecte és més gran que el produït per la suma de les seves parts.

Tot i que els resultats obtinguts suggereixen que la SdMet podria ser un estadi previ de deteriorament cognitiu vascular, es requereixen estudis longitudinals per poder evidenciar aquesta hipòtesis. Per aquest motiu el seguiment d'aquests pacients seria de gran interès.

Per últim, en propers estudis seria interessant el control de noves variables de laboratori. Les mesures relacionades amb els marcadors d'inflamació no han pogut ser estudiades en aquesta mostra, tot i així la interacció entre aquests valors i la presència de la SdMet ha estat estudiada anteriorment, mostrant en aquests pacients una associació entre els alts nivells de marcadors d'inflamació i les alteracions cognitives (Yaffe i cols., 2004a; Dik i cols., 2007). En segon lloc, podria ser interessant el control de les variables genètiques que poden estar influenciant els resultats obtinguts. La presencia de polimorfismes determinats s'ha descrit com una variable significativa en relació a les diferències estructurals i de les capacitats cognitives durant l'envelliment (Seshadri i cols., 2007; Raz i cols., 2009) així com la seva influencia sobre la predisposició a patir patologia cerebrovascular (Dichgans i cols., 2009).

Per concloure, els estudis presentats en aquesta tesi mostren una relació entre la SdMet i l'afectació del SNC al llarg de la vida adulta, el perfil evidenciat pels resultats suggereix un estat prodròmic de DCV susceptible de ser seguit i controlat. L'increment de la prevalença de la SdMet en poblacions progressivament més envellides comporta un interès creixent tant en l'estudi dels mecanismes fisiopatològics subjacents com en el desenvolupament de programes de detecció i

tractament d'aquesta condició. El control de l'afectació progressiva de la SdMet sobre el SNC permetrà evitar part de l'afectació cerebrovascular durant la vellesa, afavorint l'envelliment exitós respecte a l'envelliment patològic.

7. CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

The main conclusions of this thesis, derived from the study 1 (1-2), study 2 (3-4) and study 3 (5), can be summarized as follows:

1. Metabolic Syndrome patients, older than fifty years old, show a specific neuropsychological profile in comparison to healthy subjects with same age and education level.

2. The neuropsychological profile of Metabolic Syndrome patients is characterized by dysfunction in two cognitive domains: slowness in mental processing and executive dysfunctions.

3. Diffusion tensor imaging is a sensitive technique which allows detecting a subtil alteration in brain microstructure mostly affecting white matter of Metabolic Syndrome patients.

4. The pattern of damage observed in our sample showed an anterior–posterior gradient of decrease in FA and increase in ADC, with a greater deterioration of frontal lobe structures in Metabolic Syndrome patients.

5. Slowed processing speed, as main characteristic of neuropsychological profile in Metabolic Syndrome, is related to white matter integrity specifically in the corpus callosum.

The global findings of this thesis provide evidence that Metabolic Syndrome is related to neuroanatomical damage and specific neuropsychological profile suggesting the influence of Metabolic Syndrome in the central nervous system. According to the concept of *brain-at-vascular-risk* the Metabolic Syndrome may be a prodromal state of vascular cognitive impairment probably due to chronic state of vascular desregulation in the brain. The influence of Metabolic Syndrome in normal aging may predispose to pathological processes which prevents to aging successfully.

8. SUMMARY OF THE THESIS

8. SUMMARY OF THE THESIS

Cerebral white matter abnormalities and neuropsychological performance in Metabolic Syndrome patients.

Introduction

Metabolic Syndrome is a cluster of vascular risk factors defined by the NCEP ATP III as the presence of at least three of the following criteria: obesity, insulin resistance, high level of triglycerides, low level of high density lipoproteins, cholesterol and hypertension. Today, the prevalence of Metabolic Syndrome ranges between 20% and 30% of the world's population, and increases during aging (Grundy and cols., 2008). In modern societies the increase in its prevalence is linked to lifestyle changes and the acquisition of sedentary habits.

Metabolic Syndrome has been related to pathological processes such as glucotoxicity, lipotoxicity and inflammation which increase the risk of a variety of pathologies (Mendelson., 2008), especially cardiovascular disease. Until now, little evidence has been reported of an association between the syndrome and central nervous system damage.

The cerebrovascular changes occurring during aging are related to cognitive and structural characteristics. Specifically, aging is linked to executive dysfunction and slowing processing speed (Tisserand and cols., 2003). These cognitive dysfunctions have been related to an anterior-posterior pattern of cerebral deterioration (O'Sullivan and cols., 2001), and this pattern has been repeatedly demonstrated in the corpus callosum (Pfefferbaum and cols., 2000; Abe and cols., 2002; Salat and cols., 2005b; Ota and cols., 2006). Therefore the presence of vascular risk factors during the lifespan could increase central nervous deterioration in aging (Farkas and cols., 2001). Some authors have proposed that Metabolic Syndrome has a synergic effect, producing a greater effect than the sum of its parts (Yaffe and cols., 2007b).

The detection of initial states of vascular dysregulation in the brain, especially during aging, may prevent the progression to pathological conditions such as vascular cognitive impairment. Accordingly, the concept of *brain-at-vascular-risk* highlights the importance of detecting prodromal states of unsuccessful aging (Bowler and cols., 2007). The most common and homogeneous vascular cognitive impairment type is the subcortical form (Erkinjuntti and cols., 2002a), caused mainly by small vessel disease and characterised by white matter damage and cognitive dysfunction in processing speed, executive functions and some aspects of memory (O'Brien and cols., 2003).

Today, new magnetic resonance imaging (MRI) technology such as diffusion tensor imaging (DTI) allows the detection of initial states of white matter deterioration. Fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) are the most often used variables in DTI analysis. FA is a measure of tract directionality and integrity, whereas ADC is a measure of water diffusivity (Mori and cols., 2006). Some studies have related FA decreases and ADC increases to aging (Pfefferbaum and cols., 2000), and the presence of vascular risk factors (Nitkunan and cols., 2008; Kodl and cols., 2008). Recently, DTI changes have also been detected in patients with vascular cognitive impairment (Correia and cols., 2008).

Until now, Metabolic Syndrome has been linked to dementia (Vanhanen and cols., 2006), fronto-subcortical symptoms and poorer cognitive performance associated with aging (Dik and cols., 2007; Komulainen and cols., 2007). It has also been related to white matter lesions detected using conventional MRI techniques (Park and cols., 2007; Park and cols., 2008b; Bokura and cols., 2008; Kwon and cols., 2006). These lesions are a sign of small vessel disease. Even so, there is little evidence regarding a specific neuropsychological and neuroanatomical profile for Metabolic Syndrome patients. Moreover, few studies of the syndrome used a case-control design and excluded the influence of concomitant pathologies in the study samples. The increasing presence today of Metabolic Syndrome during aging highlights the importance of establishing its effects on the central nervous system during this stage of life and its influence on the development of cerebrovascular pathology.

Objectives and hypothesis

The aims of the studies presented in this thesis are the following:

1. The aim of the first study is to identify the neuropsychological profile of Metabolic Syndrome patients through the use of an extensive neuropsychological examination controlling the possible effect of concomitant pathologies and using a case-control design.

We hypothesize that:

1. Metabolic Syndrome patients will show a specific cognitive profile that differs significantly from that of the control group.
2. The neuropsychological profile will be characterised by cognitive deficits related to white matter alterations, specifically in the frontal lobe. Therefore, Metabolic Syndrome patients will show processing speed deficits as well as executive dysfunction in comparison to a control group.

2. The aim of the second study is to examine the pattern of white matter deterioration in Metabolic Syndrome patients. To test this possibility, we performed a comparative study between Metabolic Syndrome patients and healthy controls without vascular risk factors, using the DTI approach.

We hypothesize that:

1. The Metabolic Syndrome group will show subtle differences in the white matter microstructure in relation to a control group.
2. The differences observed will indicate loss of white matter integrity and increased water diffusivity, shown by a decrease in FA and an increase in ADC values respectively.
3. The pattern of white matter alteration will be found predominantly in the frontal lobe.

3. The aim of third study is to detect the relation between the processing speed performance, the main characteristic of the neuropsychological profile of Metabolic Syndrome patients, and the microstructural white matter changes in Metabolic Syndrome patients and controls. For this reason we will study the correlation between cognitive variables obtained in a neuropsychological assessment and FA values obtained using the DTI technique, in each study group.

We hypothesize that:

1. Performance in processing speed will be negatively correlated to FA values in the patient group.
2. The correlation between processing speed performance and white matter integrity indicators will be found predominantly in the corpus callosum.

Methodology

A medical team reviewed the medical records of 600 patients from two public medical centres in Barcelona province (*Centres d'atenció primària*) in *Cerdanyola del Vallés and Sant Just Desvern, Barcelona* (Spain). All the participants were

literate, right-handed volunteers, aged between 50 and 80 years old. All subjects signed an informed consent form before taking part in the study.

After a strict screening phase, 90 subjects were selected to perform the first study: 55 Metabolic Syndrome patients according to NCEP ATP III (Grundy and cols., 2005) and 35 healthy controls. A subsample of 38 participants (19 patients and 19 controls) was selected for the second and third studies.

All participants underwent a comprehensive neuropsychological evaluation. The tests were administered by a trained neuropsychologist in a fixed order during two 90-min sessions. Neuropsychological examination included the assessment of verbal and visual memory, visuoperceptual functions, visuoconstructive functions, executive functions, processing speed, attention and language.

DTI sequences were obtained on a 3-T Siemens Magnetom Trio scanner (Erlangen, Germany) belonging to the *Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer at the Radiology Service of the Hospital Clinic of Barcelona.*

In the second study, voxelwise statistical analysis of the FA and ADC between groups was carried out using SPM 5 software. In the third study, correlation analysis between FA and cognitive performance was carried out using Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) part of FSL. The rest of the statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS WIN; v.14.0).

Results

Study 1: Mental slowness and executive dysfunctions in patients with Metabolic Syndrome.

The group comparison analyses showed significant differences between Metabolic Syndrome and control groups in some cognitive functions. Specifically, we found a reduction in processing speed and poorer results in certain executive functions.

Several neuropsychological differences between patients and controls remained significant after controlling for the effect of education and gender through ANCOVA.

The discriminant analysis between all the significant variables obtained in the between-group comparison showed that reaction times on the CPT-II and the Block Design subtest of WAIS-III were the variables with the best power to differentiate between patients and controls.

Study 2: Microstructural white matter changes in Metabolic Syndrome: A diffusion tensor imaging study.

The DTI results indicated that Metabolic Syndrome involves an alteration in brain microstructure. Patients with Metabolic Syndrome showed an anterior–posterior pattern of deterioration in white matter with reduced FA and increased ADC values compared with controls: that is, a greater deterioration of frontal lobe structures. White matter changes were not related to any specific vascular risk factor.

Study 3: White matter fractional anisotropy is related to mental slowness in Metabolic Syndrome patients.

Processing speed performance in patient group correlated positively with white matter damage indicators (FA) obtained by DTI. The correlations were significant in the anterior and posterior regions of corpus callosum, especially in the corpus callosum fibres of frontal lobe. Specifically, FA correlated positively with SDMT in anterior and posterior regions of the corpus callosum, whereas reaction time on the CPT-II correlated negatively with the anterior part of the corpus callosum.

General discussion

Metabolic Syndrome has been associated with a variety of pathologies and the detection of these patients in the primary health care setting can prevent the development of pathological aging. The concept of the syndrome as a cluster of vascular risk factors allows physicians to change from a unifactorial to a multifactorial perspective in relation to vascular risk factor treatment in clinical practice. A clinical diagnosis of Metabolic Syndrome is useful because it can guide therapeutic strategy in patients at higher risk; this new approach emphasizes early detection and prevention of global vascular risk, as well as the implementation of lifestyle change therapies (Grundy 2006).

The prevalence of Metabolic Syndrome is growing in modern societies as a whole and in relation to aging as well. This situation entails a possible increase in cerebrovascular pathology among the elderly and the development of unsuccessful aging.

The results of this thesis show the influence of Metabolic Syndrome on the central nervous system during aging, through the detection of cognitive differences and white matter changes in these patients in comparison to healthy people. These findings are indicators of a prodromal state of vascular cognitive impairment which could promote pathological processes but which is also susceptible to change.

Although some authors studied the relation between Metabolic Syndrome and cognition, most have used population-study designs and global cognitive measures (Yaffe and cols., 2004a; Roriz-Cruz and cols 2007a; Ho and cols., 2008; Luadisio and cols., 2008; Lee and cols., 2009). Our first study uses a case-control design and an extensive neuropsychological protocol to define the neuropsychological profile of Metabolic Syndrome. Similar to previous studies in which Metabolic Syndrome patients were compared to controls (Van den Berg and cols., 2008), our results showed poorer cognitive performance in processing speed and mild executive dysfunction. In contrast, other studies have found the risk of memory impairment

to be the main deficit in these patients (Komulainen and cols., 2007), methodological differences used in these studies could explain the discrepancies in the results. In our study we controlled for general cognitive performance, and so the selected sample was free of cognitive impairment. We also controlled for the effect of other variables such as education and gender.

The fronto-subcortical cognitive profile described in our first study, in comparison with the cognitive preservation of other cognitive functions, is similar to the subcortical vascular cognitive impairment profile. It is characterised by attentional deficits, executive dysfunction, processing speed impairment and memory deficits (O'Brien and cols., 2003). The profile observed in our patients is consistent with the brain-at-risk stage which indicates a prodromal state of vascular cognitive impairment (Bowler and cols 2007).

The evidence obtained in the first study raises the question of whether Metabolic Syndrome may be an indicator of subtle subcortical vascular brain damage, as a result of vascular dysregulation. Previous studies showed the association between Metabolic Syndrome and white matter lesions (Park and cols., 2007; Bokura and cols., 2008) and the presence of silent infarction (Kwon and cols., 2006; Bokura and cols., 2008; Park and cols., 2008b). These studies used semi-automatic methods to determine the number of white matter lesions. We use DTI and voxel based morphometry to detect microstructural changes in white matter voxel by voxel, even when these changes are not detected by conventional magnetic resonance imaging techniques (O'Sullivan and cols., 2001).

The results of the second study show microstructural changes in white matter of Metabolic Syndrome patients. These changes follow an anterior-posterior pattern, predominantly affecting the frontal lobe fibers. These findings have been commonly described in aging (Salat and cols., 2009) and in studies of specific vascular risk factors (Gazdzinski and cols 2008; Kumar and cols., 2008a; Sahin and cols., 2008). Thus, late myelinating neurons of the association areas may be more

susceptible to myelin breakdown (and subsequent neuronal degeneration) than early-myelinating neurons in primary areas (Bartzokis., 2004).

The changes observed may be the consequence of molecular and structural processes affecting the brain during normal aging, which may be aggravated by the influence of Metabolic Syndrome, probably since earlier stages of life. The fact that our sample is mainly composed of not very elderly people (mean age sixty years) with mild Metabolic Syndrome (three out of five possible vascular risk factors) emphasises the importance of Metabolic Syndrome control throughout adulthood.

The detection of white matter changes in Metabolic Syndrome could be an indicator of a prodromal state of structural impairment, probably related to neuropsychological profile evidenced in these patients. In this context, we decided to analyse the correlation between cognitive performance and white matter changes in Metabolic Syndrome patients.

To the best of our knowledge, the results of the third study are the first evidence of vascular involvement in the neuropsychological performance of Metabolic Syndrome patients, detected by means of neuroimaging. These results show a positive correlation between white matter integrity indicators (FA) and processing speed performance in Metabolic Syndrome patients, specifically in the anterior part of corpus callosum. Previous studies of aging have reported similar results and have linked processing speed task and corpus callosum integrity (Sullivan and cols., 2008).

Our results may indicate that the relationship between processing speed deficits and white matter alterations in the elderly could be mediated by the effect of Metabolic Syndrome, and highlight the importance of differentiating between healthy ageing (for instance, our control group) and normal and pathological aging.

Although the specific mechanism of brain damage in Metabolic Syndrome is not clear, small-vessel disease may be responsible for the microstructural alteration, and may be due to the chronic state of vascular dysregulation in the brain (Arboix and cols., 2009a). Vascular risk factors facilitate alterations in the arteriolar endothelium and may cause subtle increases in the permeability of blood brain barrier with extravasation of blood components that are toxic for the cerebral tissue (Wardlaw and cols., 2005).

Although our findings are suggestive, the studies are limited in several ways. The most important limitation is the sample size, due to the high comorbidity of Metabolic Syndrome and aging with some of the exclusion criteria such as vascular pathology. Moreover, in the future the inclusion of a group with one or two vascular risk factors will help the analysis of the synergic effects of the vascular risk factors that make up the Metabolic Syndrome. In addition, our design is cross-sectional; follow-up studies of these patients using longitudinal designs may show how the profile of cognitive impairment and brain damage evolves.

Conclusions

The main conclusions of this thesis, derived from study 1 (1-2), study 2 (3-4) and study 3 (5), can be summarised as follows:

1. Metabolic Syndrome patients, older than fifty years old, show a specific neuropsychological profile in comparison to healthy subjects of the same age and education level.

2. The neuropsychological profile of Metabolic Syndrome patients is characterised by dysfunction in two cognitive domains: slowness in mental processing and executive dysfunctions.

3. Diffusion tensor imaging is a sensitive technique which detects subtle alterations in brain microstructure, mostly affecting white matter in Metabolic Syndrome patients.

4. The pattern of damage observed in our sample showed an anterior–posterior gradient of a decrease in FA and increase in ADC, with a greater deterioration of frontal lobe structures in Metabolic Syndrome patients.

5. Slowed processing speed, the main characteristic of the neuropsychological profile in Metabolic Syndrome, is related to white matter integrity in the corpus callosum.

Overall, the findings of this thesis provide evidence that Metabolic Syndrome is related to neuroanatomical damage and a specific neuropsychological profile suggesting the influence of Metabolic Syndrome in the central nervous system. In accordance with the concept of *brain-at-vascular-risk* the Metabolic Syndrome may be a prodromal state of vascular cognitive impairment probably due to the chronic state of vascular dysregulation in the brain. The influence of Metabolic Syndrome in normal aging may predispose to pathological processes which prevent successful aging.

9.REFERÈNCIES

9. REFERÈNCIES

Abbatecola, A. M., Paolisso, G., Lamponi, M., Bandinelli, S., Lauretani, F., Launer, L., et al. (2004). Insulin resistance and executive dysfunction in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society, 52*(10), 1713-1718.

Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunimatsu, A., Mori, H., et al. (2002). Normal aging in the central nervous system: Quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiology of Aging, 23*(3), 433-441.

Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K., et al. (2008). Aging in the CNS: Comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiology of Aging, 29*(1), 102-116.

Akisaki, T., Sakurai, T., Takata, T., Umegaki, H., Araki, A., Mizuno, S., et al. (2006). Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes/metabolism Research and Reviews, 22*(5), 376-384.

Alberti, G. (2005). Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Suppl,7*(suppl_D), D3-5.

Alegria, E., Cordero, A., Laclaustra, M., Grima, A., Leon, M., Casasnovas, J. A., et al. (2005). Prevalence of metabolic syndrome in the spanish working population: MESYAS

registry. [Prevalencia del sindrome metabolico en poblacion laboral espanola: registro MESYAS] *Revista Espanola De Cardiologia, 58*(7), 797-806.

Alkan, A., Sahin, I., Keskin, L., Cikim, A. S., Karakas, H. M., Sigirci, A., et al. (2008). Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity. *Magnetic Resonance Imaging, 26*(4), 446-450.

Alvarez Leon, E. E., Ribas Barba, L., Serra Majem, L. (2003). Prevalence of the metabolic syndrome in the population of canary islands, spain. [Prevalencia del sindrome metabolico en la poblacion de la Comunidad Canaria] *Medicina Clinica, 120*(5), 172-174.

Amarenco, P., Labreuche, J., Elbaz, A., Touboul, P. J., Driss, F., Jaillard, A., et al. (2006). Blood lipids in brain infarction subtypes. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland), 22*(2-3), 101-108.

Amarenco, P., Labreuche, J., Touboul, P. J. (2008). High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review. *Atherosclerosis, 196*(2), 489-496.

Andersson, J.L.R., Jenkinson, M., Smith, S. (2007a). Non-linear optimisation. *FMRIB technical report TR07JA1 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep*.

Andersson, J.L.R., Jenkinson, M., Smith, S. (2007b). Non-linear registration, aka spatial normalisation. *FMRIB technical report TR07JA2 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep.*

Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J., Aleman, A., Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16;(3):CD005381. Review.

Arboix, A., Marti-Vilalta, J. L. (2009a). Lacunar stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics, 9*(2), 179-196.

Arboix A. (2009b). Stroke prognosis in diabetes mellitus. New insights, questions remain. *Expert Rev Cardiovasc Theraphy, In press.*

Ardekani, S., Kumar, A., Bartzokis, G., Sinha, U. (2007). Exploratory voxel-based analysis of diffusion indices and hemispheric asymmetry in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging, 25*(2), 154-167.

Atzmon, G., Gabriely, I., Greiner, W., Davidson, D., Schechter, C., Barzilai, N. (2002). Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *The Journals of Gerontology.Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 57*(11), M712-5.

Bang, O. Y., Kim, J. W., Lee, J. H., Lee, M. A., Lee, P. H., Joo, I. S., et al. (2005). Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology, 65*(2), 296-298.

Barber, R., Gholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., McKeith, I. G., O'Brien, J. T. (2000). MRI volumetric correlates of white matter lesions in dementia with lewy bodies and alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 15*(10), 911-916.

Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: A developmental model of cognitive decline and alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 25*(1), 5-18.

Beaulieu, C. (2009). The biological basis of diffusion anisotropy. In H. Johansen-Berg, T. E. Behrens (Eds.), *Diffusion MRI* (1a ed). Academic Press.

Benton, A. L., Sivan A.B., Hamsher , K. D. S., Varney, N. R., Spreen, O. (1978,1983). *Benton facial recognition.* Psychological Assessment Resources. Luzt.

Benton, D. (1995). Do low cholesterol levels slow mental processing? *Psychosomatic Medicine, 57*(1), 50-53.

Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Wang, Y. (2008). Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, 9*(3), 204-218.

Biessels, G. J., Deary, I. J., Ryan, C. M. (2008). Cognition and diabetes: A lifespan perspective. *Lancet Neurology, 7*(2), 184-190.

Birns, J., Kalra, L. (2009). Cognitive function and hypertension. *Journal of Human Hypertension, 23*(2), 86-96.

Boden-Albala, B., Sacco, R. L., Lee, H. S., Grahame-Clarke, C., Rundek, T., Elkind, M. V., et al. (2008). Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern manhattan study. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 39*(1), 30-35.

Boeka, A. G., Lokken, K. L. (2008). Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists, 23*(4), 467-474.

Bokura, H., Yamaguchi, S., Iijima, K., Nagai, A., Oguro, H. (2008). Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 39*(5), 1607-1609.

Bowler, J. V., Hachinski, V.(2002). The concept of vascular cognitive impairment. In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment* (pp. 9). London: Martin Dunitz.

Bowler, J. V.(2007). Modern concept of vascular cognitive impairment. *British Medical Bulletin, 83*, 291-305.

Brands, A. M., Biessels, G. J., Kappelle, L. J., de Haan, E. H., de Valk, H. W., Algra, A., et al. (2007). Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A comparative study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 23*(5), 343-350.

Bruehl, H., Rueger, M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Javier, E., et al. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 92*(7), 2439-2445.

Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage, 17*(3), 1394-1402.

Calero, M. D., Arnedo, M. L., Navarro, E., Ruiz-Pedrosa, M., Carnero, C. (2002). Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of

low-educational elders with dementia. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 57*(2), P187-91.

Carantoni, M., Zuliani, G., Munari, M. R., D'Elia, K., Palmieri, E., Fellin, R. (2000). Alzheimer disease and vascular dementia: Relationships with fasting glucose and insulin levels. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 11*(3), 176-180.

Carey, C. L., Kramer, J. H., Josephson, S. A., Mungas, D., Reed, B. R., Schuff, N., et al. (2008). Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 39*(2), 397-402.

Cecchelli, R., Berezowski, V., Lundquist, S., Culot, M., Renftel, M., Dehouck, M. P., et al. (2007). Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development. *Nature Reviews. Drug Discovery, 6*(8), 650-661.

Chabriat, H., Pappata, S., Poupon, C., Clark, C. A., Vahedi, K., Poupon, F., et al. (1999). Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: In vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 30*(12), 2637-2643.

Charlton, R. A., Barrick, T. R., McIntyre, D. J., Shen, Y., O'Sullivan, M., Howe, F. A., et al. (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology, 66*(2), 217-222.

Chen, H. J., Bai, C. H., Yeh, W. T., Chiu, H. C., Pan, W. H. (2006). Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 37*(4), 1060-1064.

Chui, H. (2001). Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clinical Cornerstone, 3*(4), 40-51.

Chui, H. C. (2007). Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurologic Clinics, 25*(3), 717-40.

Conners, K. C., MHS Staff. (2004). *Conners' CPT-II continuous performance test II.* In MHS Multi Heath Systems Inc. (Ed.).

Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., et al. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The SCORE project. *European Heart Journal, 24*(11), 987-1003.

Correia, S., Lee, S. Y., Voorn, T., Tate, D. F., Paul, R. H., Zhang, S., et al. (2008). Quantitative tractography metrics of white matter integrity in diffusion-tensor MRI. *NeuroImage, 42*(2), 568-581.

Cournot, M., Marquie, J. C., Ansiau, D., Martinaud, C., Fonds, H., Ferrieres, J., et al. (2006). Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology, 67*(7), 1208-1214.

Cserjesi, R., Luminet, O., Poncelet, A. S., Lenard, L. (2009). Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite, 52*(2), 535-539.

Cussons, A. J., Watts, G. F., Burke, V., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., Stuckey, B. G. (2008). Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: A comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Human Reproduction* 23(10), 2352-8.

D'Agostino, R. B., Wolf, P. A., Belanger, A. J., Kannel, W. B. (1994). Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication. The Framingham study. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 25*(1), 40-43.

Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P., Garg, R. (2005). Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation, 111*(11), 1448-1454.

Das, I., Khan, N. S., Puri, B. K., Hirsch, S. R. (1996). Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neuroscience Letters, 215*(3), 209-211.

Davidson, M. B. (2006). Does the metabolic syndrome exist: Response to Grundy. *Diabetes Care, 29*(11), 2565; author reply 2565-6.

de Frias, C. M., Bunce, D., Wahlin, A., Adolfsson, R., Sleegers, K., Cruts, M., et al. (2007). Cholesterol and triglycerides moderate the effect of apolipoprotein E on memory

functioning in older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 62*(2), P112-8.

de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Oudkerk, M., Witteman, J. C., Hofman, A., van Gijn, J., et al. (1999). A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Annals of Neurology, 46*(6), 827-833.

de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Oudkerk, M., Witteman, J. C., Hofman, A., van Gijn, J., et al. (2002). Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain : A Journal of Neurology, 125*(Pt 4), 765-772.

DeCarli, C., Scheltens, P. (2002). Structural brain imaging. In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment* (pp. 433). London: Martin Dunitz.

den Heijer, T., Vermeer, S. E., van Dijk, E. J., Prins, N. D., Koudstaal, P. J., Hofman, A., et al. (2003). Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia, 46*(12), 1604-1610.

den Heijer, T., Launer, L. J., Prins, N. D., van Dijk, E. J., Vermeer, S. E., Hofman, A., et al. (2005). Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology, 64*(2), 263-267.

Depp, C. A., Jeste, D. V. (2006). Definitions and predictors of successful aging: A comprehensive review of larger quantitative studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 14*(1), 6-20.

Desmond, D. W., Tatemichi, T. K., Paik, M., Stern, Y. 1993). Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Archives of Neurology, 50*(2), 162-166.

Desmond, D. W. (2004). The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *Journal of the Neurological Sciences, 226*(1-2), 3-7.

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson, A. M., Musen, G., Ryan, C. M., Silvers,

N., Cleary, P., et al. (2007). Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England Journal of Medicine, 356*(18), 1842-1852.

Dichgans, M., Hegele, R. A. (2009). Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2008. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 40*(5), e289-91.

Dik, M. G., Jonker, C., Comijs, H. C., Deeg, D. J., Kok, A., Yaffe, K., et al. (2007). Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care, 30*(10), 2655-2660.

Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet, 365*(9468), 1415-1428.

Elias, M. F., Sullivan, L. M., D'Agostino, R. B., Elias, P. K., Beiser, A., Au, R., et al. (2004). Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 35*(2), 404-409.

Elias, M. F., Elias, P. K., Sullivan, L. M., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B. (2005). Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham heart study. *Neurobiology of Aging, 26 Suppl 1*, 11-16.

Erkinjuntti, T., Benavente, O., Eliasziw, M., Munoz, D. G., Sulkava, R., Haltia, M., et al. (1996). Diffuse vacuolization (spongiosis) and arteriolosclerosis in the frontal white matter occurs in vascular dementia. *Archives of Neurology, 53*(4), 325-332.

Erkinjuntti, T., Gauthier, S. (2002a). Vascular cause of cognitive impairment-the perspective. In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment* (pp. 643). London: Martin Dunitz.

Erkinjuntti, T., Roman, G., Chui, H. (2002b). Diagnostic criteria. In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment* (pp. 43). London: Martin Dunitz.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA : The Journal of the American Medical Association, 285*(19), 2486-2497.

Fagan, T. C., Deedwania, P. C. (1998). The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *The American Journal of Medicine, 105*(1A), 77S-82S.

Farkas, E., Luiten, P. G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology, 64*(6), 575-611.

Farkas, E., Donka, G., de Vos, R. A., Mihaly, A., Bari, F., Luiten, P. G. (2004). Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain. *Acta Neuropathologica, 108*(1), 57-64.

Farkas, E., de Vos, R. A., Donka, G., Jansen Steur, E. N., Mihaly, A., Luiten, P. G. (2006). Age-related microvascular degeneration in the human cerebral periventricular white matter. *Acta Neuropathologica, 111*(2), 150-157.

Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., Cardenas, V., Weiner, M. W., Jagust, W. J., et al. (2000). Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology, 55*(11), 1626-1635.

Field, A. (2005). *Discovering statistics using SPSS.* (2nd Edition). London Sage.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B. W. (1999). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician.* (1st ed.). Barcelona: Masson.

Ford, E. S., Giles, W. H., Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *JAMA : The Journal of the American Medical Association, 287*(3), 356-359.

Forn, C., Belloch, V., Bustamante, J. C., Garbin, G., Parcet-Ibars, M. A., Sanjuan, A., et al. (2009). A symbol digit modalities test version suitable for functional MRI studies. *Neuroscience Letters, 456*(1), 11-14.

Frisoni, G. B., Galluzzi, S., Bresciani, L., Zanetti, O., Geroldi, C. (2002). Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: Clinical characteristics and outcome. *Journal of Neurology, 249*(10), 1423-1432.

Garrett, K. D., Browndyke, J. N., Whelihan, W., Paul, R. H., DiCarlo, M., Moser, D. J., et al. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment-no dementia: Comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular

dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists, 19*(6), 745-757.

Gatto, N. M., Henderson, V. W., St John, J. A., McCleary, C., Hodis, H. N., Mack, W. J. (2008). Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition, 15*(5), 627-641.

Gazdzinski, S., Kornak, J., Weiner, M. W., Meyerhoff, D. J. (2008). Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Annals of Neurology, 63*(5), 652-657.

Geroldi, C., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Cavazzini, C., Zanetti, O., Guralnik, J. M., et al. (2003). Mild cognitive deterioration with subcortical features: Prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (the InCHIANTI study). *Journal of the American Geriatrics Society, 51*(8),1064-1071.

Geroldi, C., Frisoni, G. B., Paolisso, G., Bandinelli, S., Lamponi, M., Abbatecola, A. M., et al. (2005). Insulin resistance in cognitive impairment: The InCHIANTI study. *Archives of Neurology, 62*(7), 1067-1072.

Gianaros, P. J., Greer, P. J., Ryan, C. M., Jennings, J. R. (2006). Higher blood pressure predicts lower regional grey matter volume: Consequences on short-term information processing. *NeuroImage, 31*(2), 754-765.

Gold, S. M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruehl, H., et al. (2007). Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia, 50*(4), 711-719.

Golden C.J. (1999). *Stroop. Test de colores y palabras.* (2ª edición. ed.) TEA ediciones.

Goldstein, I. B., Bartzokis, G., Guthrie, D., Shapiro, D. (2005). Ambulatory blood pressure and the brain: A 5-year follow-up. *Neurology, 64*(11), 1846-1852.

Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage, 14*(1 Pt 1), 21-36.

Grau-Olivares, M., Bartres-Faz, D., Arboix, A., Soliva, J. C., Rovira, M., Targa, C., et al. (2007). Mild cognitive impairment after lacunar infarction: Voxel-based morphometry and neuropsychological assessment. *Cerebrovascular Diseases, 23*(5-6), 353-361.

Groop, L., Orho-Melander, M. (2001). The dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine, 250*(2), 105-120.

Grundy, S. M., Brewer, H. B.,Jr, Cleeman, J. I., Smith, S. C.,Jr, Lenfant, C., American Heart Association, et al. (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National eart, lung, and blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation, 109*(3), 433-438.

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation, 112*(17), 2735-2752.

Grundy, S. M. (2006). Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care, 29*(7), 1689-92; discussion 1693-6.

Grundy, S. M. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 28*(4), 629-636.

Gunstad, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., Spitznagel, M. B., Gordon, E. (2007). Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Comprehensive Psychiatry, 48*(1), 57-61.

Gunstad, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., Spitznagel, M. B., Grieve, S., et al. (2008). Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. *The International Journal of Neuroscience, 118*(11), 1582-1593.

Gupta, R., Solanki, R. K., Pathak, V. (2008). Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *The World Journal of Biological Psychiatry : The*

Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 9(1), 43-50.

Haag, M. D., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Breteler, M. M., Stricker, B. H. (2009). Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia. A prospective cohort study. *Neurology,* 72(20):1727-34

Hachinski, V. (1992). Preventable senility: A call for action against the vascular dementias. *Lancet, 340*(8820), 645-648.

Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R. C., Breteler, M. M., Nyenhuis, D. L., Black, S. E., et al. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 37*(9), 2220-2241.

Haltia, L. T., Viljanen, A., Parkkola, R., Kemppainen, N., Rinne, J. O., Nuutila, P., et al. (2007). Brain white matter expansion in human obesity and the recovering effect of dieting. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 92*(8), 3278-3284.

Hedden, T., Park, D. C. (2003). Contributions of source and inhibitory mechanisms to age-related retroactive interference in verbal working memory. *Journal of Experimental Psychology. General, 132*(1), 93-112.

Heikkila, O., Lundbom, N., Timonen, M., Groop, P. H., Heikkinen, S., Makimattila, S. (2008). Risk for metabolic syndrome predisposes to alterations in the thalamic metabolism. *Metabolic Brain Disease, 23*(3), 315-324.

Helkala, E. L., Niskanen, L., Viinamaki, H., Partanen, J., Uusitupa, M. (1995). Short-term and long-term memory in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care, 18*(5), 681-685.

Henderson, V. W., Guthrie, J. R., Dennerstein, L. (2003). Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 74*(11), 1530-1535.

Hill, J., Fillit, H., Shah, S. N., del Valle, M. C., Futterman, R. (2005). Patterns of healthcare utilization and costs for vascular dementia in a community-dwelling population. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 8*(1), 43-50.

Ho, R. C., Niti, M., Yap, K. B., Kua, E. H., Ng, T. P. (2008). Metabolic syndrome and cognitive decline in chinese older adults: Results from the Singapore longitudinal ageing studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 16*(6), 519-522.

Howard, D. V., Howard, J. H.,Jr, Dennis, N. A., LaVine, S., Valentino, K. (2008). Aging and implicit learning of an invariant association. *The Journals of Gerontology.Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 63*(2), P100-5.

Hyttinen, L., Autti, T., Rauma, S., Soljanlahti, S., Vuorio, A. F., Strandberg, T. E. (2009). White matter hyperintensities on T2-weighted MRI images among DNA-verified older familial hypercholesterolemia patients. *Acta Radiologica, 50*(3), 320-326.

Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews. Neuroscience, 5*(5), 347-360.

Iadecola, C., Nedergaard, M. (2007). Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nature Neuroscience, 10*(11), 1369-1376.

Ingles, J. L., Boulton, D. C., Fisk, J. D., Rockwood, K. (2007). Preclinical vascular cognitive impairment and Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 5 years before diagnosis. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 38*(4), 1148-1153.

Inoue, K., Ito, H., Uchida, S., Taki, Y., Kinomura, S., Tsuji, I., et al. (2008). Decrease in glucose metabolism in frontal cortex associated with deterioration of microstructure of corpus callosum measured by diffusion tensor imaging in healthy elderly. *Human Brain Mapping, 29*(4), 375-384.

Iso, H., Sato, S., Kitamura, A., Imano, H., Kiyama, M., Yamagishi, K., et al. (2007). Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 38*(6), 1744-1751.

Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M., et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care, 24*(4), 683-689.

Jagust, W., Harvey, D., Mungas, D., Haan, M. (2005). Central obesity and the aging brain. *Archives of Neurology, 62*(10), 1545-1548.

Jean-Louis, G., Zizi, F., Clark, L. T., Brown, C. D., McFarlane, S. I. (2008). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Role of the metabolic syndrome and its components. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 4*(3), 261-272.

Jeong, S. K., Nam, H. S., Son, M. H., Son, E. J., Cho, K. H. (2005). Interactive effect of obesity indexes on cognition. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 19*(2-3), 91-96.

Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. (2009). *Diffusion MRI* (1a ed.). China: Academic Press.

Jokinen, H., Ryberg, C., Kalska, H., Ylikoski, R., Rostrup, E., Stegmann, M. B., et al. (2007). Corpus callosum atrophy is associated with mental slowing and executive deficits in subjects with age-related white matter hyperintensities: The LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 78*(5), 491-496.

Jokinen, H., Kalska, H., Ylikoski, R., Madureira, S., Verdelho, A., Gouw, A., et al. (2009). MRI-defined subcortical ischemic vascular disease: Baseline clinical and neuropsychological findings. the LADIS study. *Cerebrovascular Diseases, 27*(4), 336-344.

Jongen, C., van der Grond, J., Kappelle, L. J., Biessels, G. J., Viergever, M. A., Pluim, J. P., et al. (2007). Automated measurement of brain and white matter lesion volume in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia, 50*(7), 1509-1516.

Junyent, M., Cofan, M., Nunez, I., Gilabert, R., Zambon, D., Ros, E. (2006). Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 26*(5), 1107-1113.

Kalmijn, S., Foley, D., White, L., Burchfiel, C. M., Curb, J. D., Petrovitch, H., et al. (2000). Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-asia aging study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 20*(10), 2255-2260.

Kanaya, A. M., Barrett-Connor, E., Gildengorin, G., Yaffe, K. (2004). Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: A 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Archives of Internal Medicine, 164*(12), 1327-1333.

Kaplan, N. M. (1989). The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine, 149*(7), 1514-1520.

Kawamoto, R., Tomita, H., Ohtsuka, N., Inoue, A., Kamitani, A. (2007). Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 14*(2), 78-85.

Kennedy, K. M., Raz, N. (2009a). Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia, 47*(3), 916-927.

Kennedy, K. M., Raz, N. (2009b). Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Research.*In press

Kivipelto, M., Helkala, E. L., Hanninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Alhainen, K., et al. (2001). Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology, 56*(12), 1683-1689.

Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kareholt, I., Winblad, B., et al. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 62*(10), 1556-1560.

Kløve, H. (1963). Clinical neuropsychology In: F.M Foster, Editor, *The medical clinics of north america.New york: Saunders, New York. Grooved pegboard test user instructions.* Lafayette Instrument (2002).

Knopman, D. S., Mosley, T. H., Catellier, D. J., Sharrett, A. R., Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. (2005). Cardiovascular risk factors and cerebral atrophy in a middle-aged cohort. *Neurology, 65*(6), 876-881.

Knopman, D. S. (2009). Hypertension and late-life dementia. A real link? *Neurology,* 72(20), 1716-7.

Kodl, C. T., Franc, D. T., Rao, J. P., Anderson, F. S., Thomas, W., Mueller, B. A., et al. (2008). Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function. *Diabetes, 57*(11), 3083-3089.

Komulainen, P., Lakka, T. A., Kivipelto, M., Hassinen, M., Helkala, E. L., Haapala, I., et al. (2007). Metabolic syndrome and cognitive function: A population-based follow-up study in elderly women. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 23*(1), 29-34.

Kongs, K. S., Thompson, L. L., Iverson, G. L., Heaton, R. K. (2000). *WCST-64. Wisconsin Card Sorting Test-64 version. Professional manual* Psychological. Assessment Resources, Inc.

Kuczynski, B., Jagust, W., Chui, H. C., Reed, B. (2009). An inverse association of cardiovascular risk and frontal lobe glucose metabolism. *Neurology, 72*(8), 738-743.

Kumar, A., Haroon, E., Darwin, C., Pham, D., Ajilore, O., Rodriguez, G., et al. (2008a). Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI, 27*(1), 14-19.

Kumar, R., Anstey, K. J., Cherbuin, N., Wen, W., Sachdev, P. S. (2008b). Association of type 2 diabetes with depression, brain atrophy, and reduced fine motor speed in a 60- to 64-year-old community sample. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 16*(12), 989-998.

Kumari, M., Marmot, M. (2005). Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: Findings from the Whitehall II study. *Neurology, 65*(10), 1597-1603.

Kuo, H. K., Jones, R. N., Milberg, W. P., Tennstedt, S., Talbot, L., Morris, J. N., et al. (2006). Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: An analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *Journal of the American Geriatrics Society, 54*(1), 97-103.

Kurl, S., Laukkanen, J. A., Niskanen, L., Laaksonen, D., Sivenius, J., Nyyssonen, K., et al. (2006). Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 37*(3), 806-811.

Kwon, H. M., Kim, B. J., Lee, S. H., Choi, S. H., Oh, B. H., Yoon, B. W. (2006). Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 37*(2), 466-470.

Laclaustra- Gimeno, M., Bergua-Martínez, C., Pascual-Calleja P., Casasnovas-Lenguas J.A. (2005). Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Revista Espanola De cardiologia5, 5 (Supl D)*, 3-10.

Laudisio, A., Marzetti, E., Pagano, F., Cocchi, A., Franceschi, C., Bernabei, R., et al. (2008). Association of metabolic syndrome with cognitive function: The role of sex and age. *Clinical Nutrition, 27*(5), 747-754.

Lee, S. H., Bae, H. J., Yoon, B. W., Kim, H., Kim, D. E., Roh, J. K. (2002). Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: Analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 33*(12), 2845-2849.

Lee, K. S., Jang, Y., Chung, Y. K., Chung, J. H., Oh, B. H., Hong, C. H. (2009). Relationship between the diagnostic components of metabolic syndrome (MS) and cognition by ApoE genotype in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. In press.

Lemieux, I., Pascot, A., Couillard, C., Lamarche, B., Tchernof, A., Almeras, N., et al. (2000). Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation, 102*(2), 179-184.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment.* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Li, G., Shofer, J. B., Kukull, W. A., Peskind, E. R., Tsuang, D. W., Breitner, J. C., et al. (2005). Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: A community-based cohort study. *Neurology, 65*(7), 1045-1050.

Lind, K., Edman, A., Karlsson, I., Sjogren, M., Wallin, A. (2002). Relationship between depressive symptomatology and the subcortical brain syndrome in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(8), 774-778.

Llisterri, J. L., Cea-Calvo, L., Marti-Canales, J. C., Lozano, J. V., Aznar, J., Redon, J., et al. (2009). Prevalence of metabolic syndrome in spanish population aged 60 years-old or more. PREV-ICTUS, a population-based study. [Prevalencia del sindrome metabolico en la poblacion espanola de 60 anos o mas. Estudio de base poblacional PREV-ICTUS] *Medicina Clinica, 132*(5), 172-179.

López-Ibor Aliño, J. J., Valdés Miyar, M. (2002). *DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : Texto revisado*. Barcelona: Masson.

Lusis, A. J., Attie, A. D., Reue, K. (2008). Metabolic syndrome: From epidemiology to systems biology. *Nature Reviews.Genetics, 9*(11), 819-830.

MacKnight, C., Rockwood, K., Awalt, E., McDowell, I. (2002). Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian study of health and aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 14*(2), 77-83.

Madden, D. J., Spaniol, J., Costello, M. C., Bucur, B., White, L. E., Cabeza, R., et al. (2009). Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *Journal of Cognitive Neuroscience, 21*(2), 289-302.

Madden, D. J., Whiting, W. L., Huettel, S. A., White, L. E., MacFall, J. R., Provenzale, J. M. (2004). Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: Relation to response time. *NeuroImage, 21*(3), 1174-1181.

Makris, N., Papadimitriou, G. M., van der Kouwe, A., Kennedy, D. N., Hodge, S. M., Dale, A. M., et al. (2007). Frontal connections and cognitive changes in normal aging rhesus monkeys: A DTI study. *Neurobiology of Aging, 28*(10), 1556-1567.

Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., et al. (2007). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension, 25*(6), 1105-1187.

Manschot, S. M., Brands, A. M., van der Grond, J., Kessels, R. P., Algra, A., Kappelle, L. J., et al. (2006). Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, 55*(4), 1106-1113.

Marner, L., Nyengaard, J. R., Tang, Y., Pakkenberg, B. (2003). Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *The Journal of Comparative Neurology, 462*(2), 144-152.

Marrugat, J., D'Agostino, R., Sullivan, L., Elosua, R., Wilson, P., Ordovas, J., et al. (2003). An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European mediterranean areas. *Journal of Epidemiology and Community Health, 57*(8), 634-638.

Martinez Candela, J., Franch Nadal, J., Romero Ortiz, J., Canovas Dominguez, C., Gallardo Martin, A., Paez Perez, M. (2006). Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of agreement between three definitions of it. [Prevalencia del sindrome metabolico en la poblacion adulta de Yecla (Murcia). Grado de acuerdo entre tres definiciones] *Atencion Primaria / Sociedad Española De Medicina De Familia y Comunitaria, 38*(2), 72-79.

Martinez, M. A., Puig, J. G., Mora, M., Aragon, R., O'Dogherty, P., Anton, J. L., et al. (2008). Metabolic syndrome: Prevalence, associated factors, and C-reactive protein: The MADRIC (MADrid RIesgo Cardiovascular) study. *Metabolism: Clinical and Experimental, 57*(9), 1232-1240.

Martinez-Larrad, M. T., Fernandez-Perez, C., Gonzalez-Sanchez, J. L., Lopez, A., Fernandez-Alvarez, J., Riviriego, J., et al. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. [Prevalencia del sindrome metabolico (criterios del ATP-III). Estudio de base poblacional en areas rural y urbana de la provincia de Segovia] *Medicina Clinica, 125*(13), 481-486.

Mattson, M. P., Magnus, T. (2006). Ageing and neuronal vulnerability. *Nature Reviews. Neuroscience, 7*(4), 278-294.

McIntosh, A. R. (2000). Towards a network theory of cognition. *Neural Networks : The Official Journal of the International Neural Network Society, 13*(8-9), 861-870.

Mendelson, S. D. (2008). *Metabolic syndrome and psychiatric illness*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press. http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123742407

Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain: A Journal of Neurology, 121 (Pt 6)*(Pt 6), 1013-1052.

Mielke, M. M., Zandi, P. P., Sjogren, M., Gustafson, D., Ostling, S., Steen, B., et al. (2005). High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology, 64*(10), 1689-1695.

Milionis, H. J., Florentin, M., Giannopoulos, S. (2008). Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: A link to a vascular hypothesis? *CNS Spectrums, 13*(7), 606-613.

Mori, S., Wakana, S., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C. M. (2005). *MRI atlas of human white matter* (1st ed.). Amsterdam: Elsevier.

Mori, S., Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron, 51*(5), 527-539.

Moroney, J. T., Tang, M. X., Berglund, L., Small, S., Merchant, C., Bell, K., et al. (1999). Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA: The Journal of the American Medical Association, 282*(3), 254-260.

Morris, M. C., Scherr, P. A., Hebert, L. E., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Glynn, R. J., et al. (2002). Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology, 21*(3), 123-130.

Muldoon, M. F., Ryan, C. M., Matthews, K. A., Manuck, S. B. (1997). Serum cholesterol and intellectual performance. *Psychosomatic Medicine, 59*(4), 382-387.

Munshi, M., Grande, L., Hayes, M., Ayres, D., Suhl, E., Capelson, R., et al. (2006). Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care, 29*(8), 1794-1799.

Murray, A. D., Staff, R. T., Shenkin, S. D., Deary, I. J., Starr, J. M., Whalley, L. J. (2005). Brain white matter hyperintensities: Relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology, 237*(1), 251-257.

Nicolson, G. L. (2007). Metabolic syndrome and mitochondrial function: Molecular replacement and antioxidant supplements to prevent membrane peroxidation and restore mitochondrial function. *Journal of Cellular Biochemistry, 100*(6), 1352-1369.

Nitkunan, A., Charlton, R. A., McIntyre, D. J., Barrick, T. R., Howe, F. A., Markus, H. S. (2008a). Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, 59*(3), 528-534.

Nitkunan, A., Barrick, T. R., Charlton, R. A., Clark, C. A., Markus, H. S. (2008). Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: Its relationship with cognition and sensitivity to change over time. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 39*(7), 1999-2005.

Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Decarli, C., Fletcher, E., Jagust, W. J. (2006). White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. *Journal of Cognitive Neuroscience, 18*(3), 418-429.

Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Hansen, S., Wallin, A. (2007). Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology, 21*(6), 706-712.

Obisesan, T. O., Obisesan, O. A., Martins, S., Alamgir, L., Bond, V., Maxwell, C., et al. (2008). High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Geriatrics Society, 56*(3), 501-509.

O'Brien, J. T. (2006). Vascular cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 14*(9), 724-733.

O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., et al. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology, 2*(2), 89-98.

Oncel, C., Demir, S., Guler, S., Cenikli, U., Tabak, E., Kiroglu, Y. (2009). Association between cholesterols, homocysteine and silent brain infarcts. *Internal Medicine Journal, 39*(3), 150-155.

O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., Markus, H. S. (2001a). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology, 57*(4), 632-638.

O'Sullivan, M., Summers, P. E., Jones, D. K., Jarosz, J. M., Williams, S. C., Markus, H. S. (2001b). Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: A diffusion tensor MRI study. *Neurology, 57*(12), 2307-2310.

O'Sullivan, M., Morris, R. G., Huckstep, B., Jones, D. K., Williams, S. C., Markus, H. S. (2004). Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 75*(3), 441-447.

Ota, M., Obata, T., Akine, Y., Ito, H., Ikehira, H., Asada, T., et al. (2006). Age-related degeneration of corpus callosum measured with diffusion tensor imaging. *NeuroImage, 31*(4), 1445-1452.

Pannacciulli, N., Del Parigi, A., Chen, K., Le, D. S., Reiman, E. M., Tataranni, P. A. (2006). Brain abnormalities in human obesity: A voxel-based morphometric study. *NeuroImage, 31*(4), 1419-1425.

Pantoni, L., Lammie, A. (2002). Cerebral small vessel disease: Pathological and pathophysiological aspects in relation to vascular cogntive impairment. In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment* (pp. 115). London: Martin Dunitz.

Park, K., Yasuda, N., Toyonaga, S., Yamada, S. M., Nakabayashi, H., Nakasato, M., et al. (2007). Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology, 69*(10), 974-978.

Park, J. H., Kwon, H. M. (2008a). Association between metabolic syndrome and previous ischemic lesions in patients with intracranial atherosclerotic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery, 110*(3), 215-221.

Park, K., Yasuda, N., Toyonaga, S., Tsubosaki, E., Nakabayashi, H., Shimizu, K. (2008b). Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar

infarction in middle aged subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 79*(6), 719-721.

Peña Casanova, J. (2005). *Programa integrado de exploración neuropsicológica: Test Barcelona Revisado.TBR.* (2a ed.). Barcelona: Masson.

Perlmuter, L. C., Nathan, D. M., Goldfinger, S. H., Russo, P. A., Yates, J., Larkin, M. (1988). Triglyceride levels affect cognitive function in noninsulin-dependent diabetics. *The Journal of Diabetic Complications, 2*(4), 210-213.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology, 56*(3), 303-308.

Petersen, R. C., Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectrums, 13*(1), 45-53.

Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Sullivan, E. V. (2005). Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *NeuroImage, 26*(3), 891-899.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Adalsteinsson, E., Lim, K. O., Moseley, M. (2000). In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 24*(8), 1214-1221.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Lim, K. O., Adalsteinsson, E., Moseley, M. (2000). Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, 44*(2), 259-268.

Qiao, Q., DECODE Study Group. (2006). Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia, 49*(12), 2837-2846.

RANKIN, J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish Medical Journal, 2*(5), 200-215.

Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., et al. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex, 7*(3), 268-282.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience, 117*(6), 1169-1180.

Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K. M., Williamson, A., Acker, J. D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: Replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging, 25*(3), 377-396.

Raz, N., Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*(6), 730-748.

Raz, N., Lindenberger, U., Ghisletta, P., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Acker, J. D. (2008). Neuroanatomical correlates of fluid intelligence in healthy adults and persons with vascular risk factors. *Cerebral Cortex, 18*(3), 718-726.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Land, S. (2009). Genetic and vascular modifiers of age-sensitive cognitive skills: Effects of COMT, BDNF, ApoE, and hypertension. *Neuropsychology, 23*(1), 105-116.

Razay, G., Vreugdenhil, A., Wilcock, G. (2006). Obesity, abdominal obesity and Alzheimer disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 22*(2), 173-176.

Razay, G., Vreugdenhil, A., Wilcock, G. (2007). The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 64*(1), 93-96.

Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes, 37*(12), 1595-1607.

Reitz, C., Luchsinger, J., Tang, M. X., Manly, J., Mayeux, R. (2005). Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology, 64*(8), 1378-1383.

Reitz, C., den Heijer, T., van Duijn, C., Hofman, A., Breteler, M. M. (2007a). Relation between smoking and risk of dementia and alzheimer disease: The rotterdam study. *Neurology, 69*(10), 998-1005.

Reitz, C., Tang, M. X., Manly, J., Mayeux, R., Luchsinger, J. A. (2007b). Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology, 64*(12), 1734-1740.

Rey André. (1962). *El examen clínico en psicologia. Editorial Kpelusz. Buenos aires.*

Ritchie, S. A., Connell, J. M. (2007). The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD, 17*(4), 319-326.

Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., et al. (2009). Metabolic syndrome, inflammation, and nonamnestic mild cognitive impairment in older persons: A population-based study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders,* In press.

Robledo, T., Cordoba, R. (2007). *Cómo actuar ante el consumo de alcohol: Guía de referencia para profesionales de atención primaria. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).* (1ª ed.). Barcelona: Masson.

Rockwood, K., Brown, M., Merry, H., Sketris, I., Fisk, J., Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. (2002). Societal costs of vascular cognitive impairment in older adults. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 33*(6), 1605-1609.

Rockwood, K., Moorhouse, P. K., Song, X., MacKnight, C., Gauthier, S., Kertesz, A., et al. (2007). Disease progression in vascular cognitive impairment: Cognitive, functional and behavioural outcomes in the consortium to investigate vascular impairment of cognition (CIVIC) cohort study. *Journal of the Neurological Sciences, 252*(2), 106-112.

Roman, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., et al. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology, 43*(2), 250-260.

Roriz-Cruz, M., Rosset, I., Wada, T., Sakagami, T., Ishine, M., De Sa Roriz-Filho, J., et al. (2007a). Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiology of Aging, 28*(11), 1723-1736.

Roriz-Cruz, M., Rosset, I., Wada, T., Sakagami, T., Ishine, M., Roriz-Filho, J. S., et al. (2007b). Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling Brazilian people. *Journal of the American Geriatrics Society, 55*(3), 374-382.

Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine, 340*(2), 115-126.

Rowe, J. W., Kahn, R. L. (1987). Human aging: Usual and successful. *Science 237*(4811), 143-149.

Ryan, C. M., Geckle, M. O. (2000). Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care, 23*(10), 1486-1493.

Sabia, S., Kivimaki, M., Shipley, M. J., Marmot, M. G., Singh-Manoux, A. (2009). Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: The Whitehall II cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition, 89*(2), 601-607.

Sachdev, P. (1999). Vascular cognitive disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 14*(5), 402-403.

Sachdev, P. S., Brodaty, H., Valenzuela, M. J., Lorentz, L., Looi, J. C., Wen, W., et al. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology, 62*(6), 912-919.

Sahin, I., Alkan, A., Keskin, L., Cikim, A., Karakas, H. M., Firat, A. K., et al. (2008). Evaluation of in vivo cerebral metabolism on proton magnetic resonance spectroscopy in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications, 22*(4), 254-260.

Salat, D., Lee, Y. S., Setty, B. H., Rosas, D., Grant, P. E. (2009). DTI in development and aging. In H. Johansen-Berg, T. E. Behrens (Eds.), *Diffusion MRI* (1st ed). China: Academic Press.

Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., et al. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging, 26*(8), 1215-1227.

Salerno, J. A., Murphy, D. G., Horwitz, B., DeCarli, C., Haxby, J. V., Rapoport, S. I., et al. (1992). Brain atrophy in hypertension. A volumetric magnetic resonance imaging study. *Hypertension, 20*(3), 340-348.

Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M. X., Mayeux, R., Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology, 59*(6), 912-921.

Scheltens, P., Barkhof, F., Leys, D., Wolters, E. C., Ravid, R., Kamphorst, W. (1995). Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology, 45*(5), 883-888.

Schmidt, R., Enzinger, C., Ropele, S., Schmidt, H., Fazekas, F., Austrian Stroke Prevention Study. (2003). Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian stroke prevention study. *Lancet, 361*(9374), 2046-2048.

Schmitz, S. A., O'Regan, D. P., Fitzpatrick, J., Neuwirth, C., Potter, E., Tosi, I., et al. (2008). White matter brain lesions in midlife familial hypercholesterolemic patients at 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica, 49*(2), 184-189.

Seshadri, S., DeStefano, A. L., Au, R., Massaro, J. M., Beiser, A. S., Kelly-Hayes, M., et al. (2007). Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: A genome-wide association and linkage analysis in the framingham study. *BMC Medical Genetics, 8 Suppl 1*, S15.

Selley, M. L. (2003). Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 24*(7), 903-907.

Selley, M. L. (2004). Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *Journal of Affective Disorders, 80*(2-3), 249-256.

Selnes, O. A., Vinters, H. V. (2006). Vascular cognitive impairment. *Nature Clinical Practice.Neurology, 2*(10), 538-547.

Seshadri, S., DeStefano, A. L., Au, R., Massaro, J. M., Beiser, A. S., Kelly-Hayes, M., et al. (2007). Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: A genome-wide association and linkage analysis in the Framingham study. *BMC Medical Genetics, 8 Suppl 1*, S15.

Shimamura, A. P. (1995). Memory and cognitive abilities in university professors: Evidence for successful aging. *Psychol. Sci., 6*, 271-277.

Sierra, C., De La Sierra, A., Salamero, M., Sobrino, J., Gomez-Angelats, E., Coca, A. (2004). Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *American Journal of Hypertension: Journal of the American Society of Hypertension, 17*(6), 529-534.

Small, S. A., Tsai, W. Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R., Stern, Y. (2002). Imaging hippocampal function across the human life span: Is memory decline normal or not? *Annals of Neurology, 51*(3), 290-295.

Smith, A. (2005). *Test de símbolos y dígitos.* Madrid: TEA Ediciones.

Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping, 17*(3), 143-155.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage, 31*(4), 1487-1505.

Smith, S. M., Kindlmann, G. (2009). Cross subject comparison of local diffusion MRI parameters. In H. Johansen-Berg, T. E. Behrens (Eds.), *Diffusion MRI* (1st ed). Academic Press.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage, 23 Suppl 1*, S208-19.

Solfrizzi, V., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Del Parigi, A., Baldassarre, G., et al. (2007). Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology, 68*(21), 1790-1799.

Solomon, A., Kareholt, I., Ngandu, T., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., et al. (2007). Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: Twenty-one-year follow-up study. *Neurology, 68*(10), 751-756.

Sommerfield, A. J., Deary, I. J., Frier, B. M. (2004). Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care, 27*(10), 2335-2340.

Soreca, I., Rosano, C., Jennings, J. R., Sheu, L. K., Kuller, L. H., Matthews, K. A., et al. (2009). Gain in adiposity across 15 years is associated with reduced gray matter volume in healthy women. *Psychosomatic Medicine, 71*(5), 485-490.

Staals, J., van Oostenbrugge, R. J., Knottnerus, I. L., Rouhl, R. P., Henskens, L. H., Lodder, J. (2009). Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation,* In press.

St Jacques, P. L., Levine, B. (2007). Ageing and autobiographical memory for emotional and neutral events. *Memory (Hove, England), 15*(2), 129-144.

Strauss, E., Spreen, O., Sherman, E. M. S. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press.

Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*(6), 749-761.

Sullivan, E. V., Rohlfing, T., Pfefferbaum, A. (2008). Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: Relations to timed performance. *Neurobiology of Aging,* In press.

Taki, Y., Kinomura, S., Sato, K., Inoue, K., Goto, R., Okada, K., et al. (2008). Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obesity (Silver Spring, Md.), 16*(1), 119-124.

Taylor, W. D., Bae, J. N., MacFall, J. R., Payne, M. E., Provenzale, J. M., Steffens, D. C., et al. (2007). Widespread effects of hyperintense lesions on cerebral white matter structure. *AJR.American Journal of Roentgenology, 188*(6), 1695-1704.

Terry, R. D., Katzman, R. (2001). Life span and synapses: Will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of Aging, 22*(3), 347-8; discussion 353-4.

Teunissen, C. E., De Vente, J., von Bergmann, K., Bosma, H., van Boxtel, M. P., De Bruijn, C., et al. (2003). Serum cholesterol, precursors and metabolites and cognitive performance in an aging population. *Neurobiology of Aging, 24*(1), 147-155.

Tisserand, D. J., Jolles, J. (2003). On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing. *Cortex: a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior, 39*(4-5), 1107-1128.

van den Berg, E., de Craen, A. J., Biessels, G. J., Gussekloo, J., Westendorp, R. G. (2006). The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: A prospective population-based study. *Diabetologia, 49*(9), 2015-2023.

van den Berg, E., Biessels, G. J., de Craen, A. J., Gussekloo, J., Westendorp, R. G. (2007). The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology, 69*(10), 979-985.

van den Berg, E., Dekker, J. M., Nijpels, G., Kessels, R. P., Kappelle, L. J., de Haan, E. H., et al. (2008). Cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: The Hoorn study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 26*(3), 261-269.

van den Berg, E., Kloppenborg, R. P., Kessels, R. P., Kappelle, L. J., Biessels, G. J. (2009). Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica Et Biophysica Acta, 1792*(5), 470-481.

Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature, 444*(7121), 875-880.

van Harten, B., Oosterman, J. M., Potter van Loon, B. J., Scheltens, P., Weinstein, H. C. (2007). Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *European Neurology, 57*(2), 70-74.

Vanhanen, M., Koivisto, K., Kuusisto, J., Mykkanen, L., Helkala, E. L., Hanninen, T., et al. (1998). Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care, 21*(3), 398-402.

Vanhanen, M., Koivisto, K., Moilanen, L., Helkala, E. L., Hanninen, T., Soininen, H., et al. (2006). Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: A population-based study. *Neurology, 67*(5), 843-847.

Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England Journal of Medicine, 348*(13), 1215-1222.

Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Vrooman, H. A., Wielopolski, P. A., Krestin, G. P., Hofman, A., et al. (2009). White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Archives of General Psychiatry, 66*(5), 545-553.

Vicario, A., Martinez, C. D., Baretto, D., Diaz Casale, A., Nicolosi, L. (2005). Hypertension and cognitive decline: Impact on executive function. *Journal of Clinical Hypertension, 7*(10), 598-604.

Waldstein, S. R., Katzel, L. I. (2006). Interactive relations of central versus total obesity and blood pressure to cognitive function. *International Journal of Obesity (2005), 30*(1), 201-207.

Wang, J., Ruotsalainen, S., Moilanen, L., Lepisto, P., Laakso, M., Kuusisto, J. (2008). The metabolic syndrome predicts incident stroke: A 14-year follow-up study in elderly people in finland. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 39*(4), 1078-1083.

Ward, M. A., Carlsson, C. M., Trivedi, M. A., Sager, M. A., Johnson, S. C. (2005). The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: A cross sectional study. *BMC Neurology, 5*, 23.

Wardlaw, J. M. (2005). What causes lacunar stroke? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 76*(5), 617-619.

Wechsler, D. (1999). *WAIS III: Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III;* (adaptación española ed.). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Wechsler, D. (2004). *WMS-III: Escala de memoria Wechsler-III.* Madrid: Departamento de I+D Madrid, TEA ediciones, S.A.

Wen, W., Sachdev, P. (2004). The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *NeuroImage, 22*(1), 144-154.

Wen, W., Sachdev, P. S., Li, J. J., Chen, X., Anstey, K. J. (2009). White matter hyperintensities in the forties: Their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44-48. *Human Brain Mapping, 30*(4), 1155-1167.

Whalley, L. J., Staff, R. T., Murray, A. D., Duthie, S. J., Collins, A. R., Lemmon, H. A., et al. (2003). Plasma vitamin C, cholesterol and homocysteine are associated with grey matter volume determined by MRI in non-demented old people. *Neuroscience Letters, 341*(3), 173-176.

Wiederkehr, S., Laurin, D., Simard, M., Verrault, R., Lindsay, J. (2009). Vascular risk factors and cognitive functions in nondemented elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology,* 22(3):196-206.

Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation, 97*(18), 1837-1847.

Wilson, R. S., Mendes De Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., et al. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA : The Journal of the American Medical Association, 287*(6), 742-748.

Wilson, R. S., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Bennett, D. A. (2007). Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology, 68*(24), 2085-2092.

Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S., Floel, A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106*(4), 1255-1260.

Wright, C. B., Festa, J. R., Paik, M. C., Schmiedigen, A., Brown, T. R., Yoshita, M., et al. (2008). White matter hyperintensities and subclinical infarction: Associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation, 39*(3), 800-805.

Yaffe, K., Barrett-Connor, E., Lin, F., Grady, D. (2002). Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Archives of Neurology, 59*(3), 378-384.

Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I., et al. (2004a). The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA : The Journal of the American Medical Association, 292*(18), 2237-2242.

Yaffe, K., Blackwell, T., Kanaya, A. M., Davidowitz, N., Barrett-Connor, E., Krueger, K. (2004b). Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology, 63*(4), 658-663.

Yaffe, K., Haan, M., Blackwell, T., Cherkasova, E., Whitmer, R. A., West, N. (2007a). Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly latinos: Findings from the sacramento area latino study of aging study. *Journal of the American Geriatrics Society, 55*(5), 758-762.

Yaffe, K. (2007b). Metabolic syndrome and cognitive disorders: Is the sum greater than its parts? *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 21*(2), 167-171.

Yaffe, K., Weston, A. L., Blackwell, T., Krueger, K. A. (2009). The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Archives of Neurology, 66*(3), 324-328.

Yeung, S. E., Fischer, A. L., Dixon, R. A. (2009). Exploring effects of type 2 diabetes on cognitive functioning in older adults. *Neuropsychology, 23*(1), 1-9.

Zanetti, M., Ballabio, C., Abbate, C., Cutaia, C., Vergani, C., Bergamaschini, L. (2006). Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: A 3-year follow-up study. *Journal of the American Geriatrics Society, 54*(4), 580-586.

Zhang, J., Muldoon, M. F., McKeown, R. E. (2004). Serum cholesterol concentrations are associated with visuomotor speed in men: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The American Journal of Clinical Nutrition, 80*(2), 291-298.

ANNEX: PUBLICACIONS

ANNEX: PUBLICACIONS

Neuroscience Letters 462 (2009) 49–53

Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet

Mental slowness and executive dysfunctions in patients with metabolic syndrome

Bàrbara Segura[a], María Ángeles Jurado[a,e,*], Núria Freixenet[b], Carlota Albuin[c], Jesús Muniesa[d], Carme Junqué[a,f]

[a] Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain
[b] Diabetes, Endocrinology and Nutrition Service, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain
[c] Centre d'atenció primària Canaletes, Cerdanyola del Vallés, Spain
[d] Centre d'atenció primària de Sant Just Desvern, Spain
[e] Institute for Brain, Cognition and Behavior (IR3C) Barcelona, Spain
[f] Institute of Biomedical Research August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 23 April 2009
Received in revised form 9 June 2009
Accepted 22 June 2009

Keywords:
Ageing
Cerebrovascular disease
Cognition
Metabolic syndrome X
Neuropsychological assessment
Risk factors

ABSTRACT

Metabolic Syndrome is a cluster of vascular risk factors which has been related to dementia and cognitive decline. The aim of this study was to describe the neuropsychological profile of metabolic syndrome patients. An extensive neuropsychological protocol was administered to 55 patients and 35 controls assessing memory, executive, visuoperceptual and visuoconstructive functions, language and speed of processing. There were differences between groups in speed of processing and some executive functions after controlling for the influences of education and gender. The results suggest that metabolic syndrome may be a prodromal state of vascular cognitive impairment.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

At the beginning of the 20th century, Kylin described a syndrome which included hypertension, hyperglycemia and hyperuricemia [2]. Over the last 20 years the syndrome has been studied by various disciplines and has received different names: the "deadly quartet" [12], hypertriglyceridemic waist [17], X syndrome, or insulin resistance [22]. At present the most widely-used name is metabolic syndrome (MetSd), which has been defined by the National Cholesterol Education Program (NCEP) [8] as the presence of at least three of the following vascular risk factors: hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and obesity as measured by waist circumference (Supplementary data 1).

To date, several epidemiological studies have highlighted the effects of vascular risk factors on cognition [5], and there is some evidence of the neuropsychological effects of obesity [15], impaired fasting glucose [1], dyslipemia [23] and hypertension [31], as individual vascular risk factors of the syndrome.

Yaffe et al. [32] reported that MetSd patients obtained lower Mini Mental State Examination (MMSE) scores than healthy people. MetSd patients also showed a decline in memory and MMSE scores in a three-year follow-up [32]. A prospective cohort study of cardiovascular disease performed in 1965 and in 1991 [11] reported an association between the presence of vascular risk factors at baseline with evolution to dementia after a 25-year period in MetSd patients. More recently, studies have linked MetSd to a higher risk of Alzheimer's disease [30], fronto-subcortical symptoms, and poorer neuropsychological performance associated with ageing [4,25]. However, some authors have reported better cognitive performance in very old people with MetSd [16,28].

To our knowledge, most studies of MetSd are cross-sectional [14,26] and use regression analysis to evaluate the association between the syndrome and cognitive decline. Only a few of them include an extensive neuropsychological assessment of MetSd patients.

The aim of the present study was to investigate the neuropsychological impairment of MetSd using a case–control design in which the control group did not manifest any of the risk factors included in the syndrome. We hypothesized that MetSd patients would show a specific cognitive profile, due to the combined effects of vascular risk factors on the brain. Specifically, this profile would probably reflect the impact of the syndrome on white matter (WM) integrity. Therefore, MetSd patients may show differences in processing speed and in correct performance of executive functions.

* Corresponding author at: Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 171, Edifici de Ponent, 08035, Barcelona, Spain. Tel.: +34 933125055; fax: +34 93 402 1584.
E-mail address: majurado@ub.edu (M.Á. Jurado).

0304-3940/$ – see front matter © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.neulet.2009.06.071

A medical team reviewed the medical records of 600 patients from two public medical centers of Barcelona province (Centres d'atenció primària) in Cerdanyola del Vallés and Sant Just Desvern, Barcelona (Spain). All the participants were volunteers, right handed, aged between 50 and 80 years old, and literate. The exclusion criteria were: uncorrected visual or auditory deficits, drug abuse or alcoholism (more than 28 standard drink units per week for men and more than 17 standard drink units per week for women [24]), a history of developmental pathology, and current neurological, hematological, hormonal, nutritional pathology and/or neoplasm. All selected participants also completed a screening interview in order to check the medical information from their records, to measure their general cognitive capacity according to MMSE score [18] and to estimate their intelligence coefficient using the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale—3rd edition (WAIS-III) [18]. In the same session participants also underwent a modified interview based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders [7] to exclude major psychiatric diseases. Subjects with an MMSE score below 26 and estimated intelligence coefficients below 85 were excluded. Praxis skills were preserved in the whole sample and were assessed by bilateral imitation of hand positions [18]. Hand dominance was assessed by Edinburgh test [18]. Years of education and occupational level (low, medium or high) were also recorded.

Ninety volunteers were finally selected, 55 of whom fulfilled the criteria for MetSd as described by the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III) [8]. Measures of glucose, HDL-cholesterol and triglycerides for all participants were obtained by a blood test; blood test analyses were performed in the reference laboratory of each medical center. Blood pressure measures and waist circumference of participants were recorded during the screening sessions. The final sample comprised a patient group of 36 women and 19 men with a mean age of 63.80 years (SD 7.3) and mean of 8.55 years of education (SD 3.6), and 35 healthy controls without any of the vascular risk factors included in the MetSd criteria. The controls were 17 women and 18 men, with a mean age of 61.66 (SD 7.7) and a mean of 10.20 years of education (SD 4.56). All enrolled subjects signed an informed consent form prior to taking part in the study, and the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

All participants underwent a comprehensive neuropsychological evaluation. The tests were administered by a trained neuropsychologist in a fixed order during two 90-min sessions.

Verbal memory was assessed by Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [18]. The RAVLT variables computed were total learning (sum of correct responses from trial I to trial V), delayed memory recall after 20 min (VI) and retroactive interference, which was defined as the influence of new learning (list b) on the previously achieved learning (list a) [18]. Visual memory was assessed by the Faces I subtest of the Wechsler Memory Scale III (WMS-III) [18].

Immediate memory span was evaluated with the forward digit scores of the Digit subtest of the WAIS-III, while measures of working memory were based on backward digit scores of the Digit subtest and the Arithmetic subtest of the WAIS III [18].

Visuoperceptual and visuoconstructive functions were evaluated by the number of correct items on the Benton Facial Recognition Test—Short Form [18] and the score on the Block Design subtest of the WAIS-III [18], respectively.

The short-form version of the Wisconsin Card Sorting Test [18] and part B of the Trail Making Test [18] were administered to evaluate high-level executive functions. On the WCST, perseverative errors and the total number of categories obtained were recorded.

Verbal fluency was measured by the number of words produced within two restricted categories: semantic (animals) and phonemic (beginning with the letter "p"), within a 1-min limit. The Stroop test [18] was administered to obtain a measure of interference response.

The processing speed variables used were total correct responses in 90 s on the orally-administered Symbol Digit Modalities Test (SDMT) [18] number of seconds taken to solve the Trail Making Test Part A, time taken to complete the Grooved Pegboard Test [18] with the dominant and non-dominant hands, and reaction time in CPT-II (Continuous Performance Test II) [18].

Finally, the total number of correct responses on the short form of the Boston Naming Test (Spanish version) was used to assess language [18].

Demographic and neuropsychological differences between groups were compared using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS WIN; v.14.0). The Student's *t*-test or its non-parametric equivalent, the Mann–Whitney *U*–test, were used for quantitative variables when required, while the χ^2-test was used to analyze qualitative variables. Effects of education and gender were controlled by an analysis of covariance (ANCOVA) of significant variables; some of them were converted to guarantee the ANCOVA assumptions. The magnitude of the observed effect was calculated by the *r* effect size. The discriminative power of the neuropsychological test between MetSd patients and controls was determined by a discriminant analysis [6] in which we included the significant tests obtained in the group comparison analysis, using a stepwise method.

There were no differences between the groups in age ($t = 1.3$, $p = 0.186$), education ($U = 737$, $p = 0.059$), occupational level ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.198$), scores on the Vocabulary subtest ($t = -1.4$, $p = 0.152$) or gender ($\chi^2 = 2.5$, $p = 0.113$). Detailed description of the sample can be found in Supplementary data 2. More than half of the sample (56.3%) fulfilled three of the MetSd diagnostic criteria, 27.3% met four criteria, and 16.4% fulfilled five. The most prevalent vascular risk factor among patients was obesity (92.7%), followed by hypertension (76.4%), low levels of HDL cholesterol (75%), fasting glucose (69.1%) and hypertriglyceridemia (48.1%) (Supplementary data 3)

The group comparison analyses showed significant differences in some cognitive functions (Table 1). Specifically, we found a reduction in processing speed and poor results in some executive functions. Several neuropsychological differences between patients and controls remained significant after controlling for the effect of education and gender through ANCOVA. The differences were significant for GPT dominant ($F = 11.9$, $p = 0.001$) and non-dominant hand ($F = 12.9$, $p = 0.001$), retroactive interference of RAVLT ($F = 4.4$, $p = 0.040$), semantic fluency ($F = 4.4$, 0.039) and Arithmetic subtest of WAIS-III ($F = 4.5$, $p = 0.039$).

We entered the variables that achieved significance on group comparison into a discriminant analysis. Reaction time on the CPT-II and the Block Design subtest were the variables with the best power to differentiate between patients and controls. These tests correctly classified 71.4% of the patients and 53.8% of the controls (Supplementary data 4).

The results of this study show that MetSd involves a decrease in cognitive performance. Specifically, the neuropsychological profile of MetSd patients is characterized by dysfunction in two cognitive domains: slowness in mental processing and executive dysfunctions.

Processing speed is assessed by GPT dominant and non-dominant hand. We measured the time taken to insert all the pegs necessary to fill a table with four or five holes, using first the dominant hand and then the non-dominant hand.

Mild executive dysfunction is evidenced by several measures: retroactive interference, semantic fluency and arithmetic subtest on the WAIS-III. Retroactive interference is calculated by subtracting the trial V score from the trial VI score on the RAVLT. This score shows the interference effect of new material in the recall of previous learning. The semantic fluency test measures the number of

words (names of animals) elicited in 1 min; a poor semantic fluency is related to difficulties in retrieval strategies. Finally, the arithmetic subtest on the WAIS-III requires the ability to solve verbal arithmetic problems presented in a story format. This test assesses the ability to organize the elements of the problems as well as working memory and attention resources. [18].

The differences between patients and controls remained after controlling for the possible effect of education and gender. In contrast, several cognitive functions remained unaffected by the syndrome. We found non-significant differences in: visuoperceptual and visuospatial abilities, assessed by the Benton Facial Recognition Test—Short Form, verbal learning and long term recall measured by RAVLT, and high-level executive functions tested by WCST, TMT B and Stroop test.

Our results corroborate previous findings from studies that investigated isolated vascular risk factors [1,5,15,23,31]. Processing speed deficits and executive dysfunctions have been reported in patients with vascular risk factors and in subjects without cognitive impairment which progress to vascular cognitive impairment [9]. Dik et al. [4] showed a relationship between MetSd and processing speed, immediate recall, fluid intelligence and the MMSE score in a cross-sectional study. However, in this study the general cognitive level was not controlled: we provide evidence for the specificity of speed of mental processing and executive dysfunctions in MetSd.

Our results agree with those of van der Berg et al. [29], who compared three groups, a control group, a group of MetSd patients, and a group of patients with type 2 diabetes (DM-II). Those authors found poorer performance in processing speed in both patient groups in comparison to controls. The processing speed was measured by a composite score of Trail Making Test Part A, the Stroop Color-Word Test (parts I and II), and the Digit Symbol subtest of the WAIS-III.

They also found poorer cognitive performance in the DM-II group. This group showed additional differences in executive functioning assessed by a composite score of Trail Making Test Part B, the Stroop Color-Word Test (part III), the Brixton Spatial Anticipation Test, and semantic and phonetic verbal fluencies. Both patient groups had very similar vascular risk factor profiles, apart from their glucose metabolism, indicating that the risk factors clustered in the metabolic syndrome may play a role in the decreases in cognitive functioning in DMII patients, and that these decreases may even develop in prediabetic stages. However, in this study the control group included subjects with vascular risk factors. In our healthy group, we controlled this aspect by including only subjects without any of the risk factors for MetSd. This may have been the reason for our results, we found both deficits, mental slowness and mild executive dysfunction, in our metabolic syndrome group.

One possible explanation for the cognitive impairment in our sample is subcortical brain damage produced by silent vascular pathology. MetSd is associated both with atherosclerosis [13] and with increased cellular oxidative stress [19]. The molecular and structural alterations in MetSd are the consequence of the presence of vascular risk factors. In fact this syndromic effect has been described previously in relation to the risk of suffering stroke and coronary diseases [10], and has been associated with intracranial atherosclerosis [3], which may be the cause of small-vessel disease.

Although there is no direct proof of vascular involvement in the neuropsychological impairment reported in the present sample, a diffusion tensor imaging (DTI) study performed in a subsample of 38 of our 90 subjects indicated microstructural WM alterations in patients with MetSd mainly involving the frontal lobe. Patients with MetSd showed an anterior–posterior pattern of deterioration in WM with reduced fractional anisotropy (FA) and increased apparent diffusion coefficient (ADC) values compared to controls. WM changes were not related to any isolated vascular risk factor [27]. Although the specific mechanism of this damage is not clear, the use of this non-invasive method provides information on subtle WM changes. Small-vessel disease could be responsible for the microstructural alteration, due to the chronic state of vascular dysregulation in the brain. Therefore, the consequences of MetSd in

Table 1
Neuropsychological results of metabolic syndrome and control groups. Raw scores (Mean ± SD, range and number of subjects).

	Metabolic syndrome				Control				*t*/*U*	*p*	ES *r*
	M	SD	Range	*n*	*M*	SD	Range	*n*			
RAVLT total	46.07	8.99	28–66	55	48.23	9.64	33–69	35	−1.08†	NS	–
RAVLT Del	9.51	2.40	5–15	55	10.34	2.00	6–15	35	−1.71†	NS	–
RAVLT RI	3.37	1.89	0–8	54	2.35	1.77	0–7	34	2.52†	0.014	0.27
Faces I	35.42	4.95	23–48	55	37.74	5.00	26–46	35	−2.16†	0.033	0.24
Forward D	6.96	1.81	4–13	55	8.09	1.88	4–12	34	−2.81†	0.006	0.29
Semantic F	18.55	4.80	10–31	55	21.43	4.95	12–31	35	−2.75†	0.007	0.28
Phonetic F	12.67	4.80	4–22	55	14.09	4.54	7–25	35	−1.39†	NS	–
WCST Persev	16.38	14.16	2–63	55	11.14	9.48	1–34	35	1.92†	NS	–
WCST Cat	1.85	1.08	0–3	55	2.23	0.97	0–3	35	−1.67†	NS	–
TMT B	131.70	72.25	50–385	43	112.87	57.51	39–55	31	1.20†	NS	–
Stroop test	2.54	8.52	−18 to 22	53	4.78	8.45	−12 to 26	35	−1.21†	NS	–
Arithmetic	9.44	3.44	5–22	39	11.88	4.13	5–18	26	325††	0.014	0.32
SDMT oral	33.67	16.19	9–76	55	38.29	14.51	15–74	35	−2.81†	0.006	0.15
GPT DH	89.87	27.72	59–221	55	74.03	15.39	62–233	34	3.05†	0.003	0.33
GPT NDH	101.02	32.40	62–233	54	82.29	20.26	55–170	34	528††	0.001	0.36
CPT-II RT	453.23	63.30	305–557	42	414.57	49.79	322–487	26	334††	0.007	0.33
TMT A	52.73	22.64	24–126	52	46.45	22.98	22–146	33	1.24†	NS	–
Facial Benton	47.18	4.05	39–55	55	48.00	3.75	40–54	34	−0.95†	NS	–
Block	27.22	11.74	10–54	55	35.09	11.45	12–59	35	3.13†	0.002	0.32
BNT	12.60	1.38	8–15	55	12.83	1.12	10–15	35	−0.82†	NS	–

Note: RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; Del, Delayed; RI, retroactive interference; Faces I: Faces I subtest of Wechsler Memory scale III; Forward D, Forward Digits subtest Wechsler Adult Intelligence Scale III; *F*, Fluency; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; Perserv, perseverative responses; Cat, number of Categories; TMT B, Trail Making Test Part B; Backward D, Backward Digits subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale III; Arithmetic, Arithmetic subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale III; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; GPT, Grooved Pegboard Test; DH, Dominant Hand, NDH, Non Dominant Hand; CPT-II RT, Continuous Performance Test Reaction time; TMT A, Trail Making Test Part A; Block, Block subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale III; BNT, Boston Naming Test; ES *r*, effect size *r* absolute value; NS, non-significant values.

† *t d*' Student's test.

†† *U* Mann–Whitney test.

vascular dysregulation may be taken as representing a specific neuropsychological profile. Indeed, DTI results of previous studies are in agreement with our neuropsychological findings: WM degeneration associated to aging, specifically in the frontal lobe, is related to slower processing and working memory deficits [14]. Therefore, the anterior-predominance in the deterioration agrees with the neuropsychological deficit observed in our sample of patients. Similarly, the preservation of other cognitive domains assessed indicated the integrity of posterior parts of the brain and their connections.

Our results suggest that MetSd is a prodromal state for mild vascular cognitive impairment, in the sense that it implies a specific cognitive profile with attentional and executive function deficits [21] as well as psychomotor slowness and immediate memory deficits.

Nordlund et al. [20] found significant differences between vascular MCI and non-vascular MCI subjects in executive functions, speed, attention and language in a sample that included subjects with stroke and transitory ischemic attack, Sachdev et al. [26] reported similar results: they found that vascular MCI patients differed from controls in executive functions, information processing speed, visual memory, abstraction, and visuoconstruction. In this connection, our results showing a specific neuropsychological profile with processing speed deficit and executive dysfunctions indicate a prodromal state of vascular cognitive impairment. Longitudinal studies are required to elucidate whether MetSd may be a prior stage of vascular cognitive impairment. Follow-up studies of these patients are therefore of great interest.

Previous studies of MetSd [28,29] compared patients with the syndrome with normal controls, but they did not exclude all the vascular risk factors associated with MetSd in the control subjects. The effects of independent risk factors of the syndrome have been described, and so the inclusion of control group with single or coupled vascular risk factors may influence the results obtained. In our study, in which rigorous exclusion criteria were applied, the controls had none of the vascular risk factors included in the diagnosis of MetSd. We also performed a comprehensive neuropsychological assessment, using a case-control design to compare the effect of the syndrome in different cognitive domains. As our subjects showed normal MMSE scores and the effects of education and gender were controlled, our findings may indicate a subtle initiation of vascular impairment, which can be followed up over time. Indeed, the discriminant analysis results showed that the CPT-II reaction time and the Blocks subtest of WAIS-III are the variables that best discriminate between patients and controls. We propose that these measures should be taken in account in clinical protocols, because they can provide information about the evolution of the neuropsychological profile in MetSd patients and the differences between this profile and that of normal ageing.

While our findings are suggestive, the study is limited in several ways. The most important limitation is the sample size, due to the high comorbidity of MetSd and ageing with some of the exclusion criteria such as vascular pathology. Similarly, due to the sample size we were unable to study the effect of gender in depth. It would be particularly interesting to study the interaction effect of gender and age, and the associated risk of MetSd.

Future studies with groups of intermediate subjects with one or two risk factors and larger sample sizes may establish whether MetSd really causes a syndromic effect in the central nervous system that is greater than the sum of its parts.

In conclusion, MetSd patients show a specific neuropsychological profile. The detection of its specific manifestations appears to be the next step in preventing cognitive decline. We therefore propose that MetSd be included as a variable in research studies on cognitive impairment associated with ageing, in order to study its role in the differences between normal and successful ageing.

Acknowledgments

We thank the staff of the Centre d'Atenció Primària (CAP) Canaletes de Cerdanyola del Vallés (Barcelona, Spain) and the Centre d'Atenció Primària (CAP) de Sant Just Desvern (Barcelona, Spain) for their collaboration, and Silvia Juanes and Xavier Rifà for their support with the statistical analysis. This work was supported by the grands 2005 SGR00855 from the Generalitat of Catalunya, PSI2008-05803-C02-01/PSIC from MInisterio de Ciencia e innovacion to Dr. Maria Angeles Jurado Luque and the grant *Ajuts per la formació en la recerca i la docència* to Bàrbara Segura Fàbregas from the University of Barcelona.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.neulet.2009.06.071.

References

[1] A.M. Abbatecola, G. Paolisso, M. Lamponi, S. Bandinelli, F. Lauretani, L. Launer, L. Ferrucci, Insulin resistance and executive dysfunction in older persons, J. Am. Geriatr. Soc. 52 (2004) 1713–1718.
[2] G. Alberti, Introduction to the metabolic syndrome, Eur. Heart J. Suppl. 7 (Suppl_D) (2005) D3–D5.
[3] O.Y. Bang, J.W. Kim, J.H. Lee, M.A. Lee, P.H. Lee, I.S. Joo, K. Huh, Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke, Neurology 26 (2005) 296–298.
[4] M.G. Dik, C. Jonker, H.C. Comijs, D.J. Deeg, A. Kok, K. Yaffe, B.W. Penninx, Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals, Diabetes Care 30 (2007) 2655–2660.
[5] M.F. Elias, L.M. Sullivan, R.B. D'Agostino, P.K. Elias, A. Beiser, R. Au, C. DeCarli, P.A. Wolf, Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance, Stroke 35 (2004) 404–409.
[6] A. Field, Discovering Statistics Using SPSS, Second edition, Sage, London, 2005.
[7] M.B. First, R.L. Spitzer, M. Gibbon, J.B.W. Williams, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician, 1ª ed., Masson, Barcelona, 1999.
[8] S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels, K.A. Donato, R.H. Eckel, B.A. Franklin, D.J. Gordon, R.M. Krauss, P.J. Savage, S.C. Smith, J.A. Spertus, F. Costa, Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement, Circulation 25 (2005) 2735–2752.
[9] J.L. Ingles, D.C. Boulton, J.D. Fisk, K. Rockwood, Preclinical vascular cognitive impairment and Alzheimer disease: neuropsychological test performance 5 years before diagnosis, Stroke 38 (2007) 1148–1153.
[10] B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi, B. Forsen, K. Lahti, M. Nissen, M.R. Taskinen, L. Groop, Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome, Diabetes Care 24 (2001) 683–689.
[11] S. Kalmijn, D. Foley, L. White, C.M. Burchfiel, J.D. Curb, H. Petrovitch, G.W. Ross, R.J. Havlik, L.J. Launer, Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese–American elderly men. The Honolulu-Asia aging study, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20 (2000) 2255–2260.
[12] N.M. Kaplan, The deadly quartet, upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension, Arch. Intern. Med. 149 (1989) 1514–1520.
[13] R. Kawamoto, H. Tomita, N. Ohtsuka, A. Inoue, A. Kamitani, Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness, J. Atheroscler. Thromb. 14 (2007) 78–85.
[14] K.M. Kennedy, N. Raz, Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed, Neuropsychologia 47 (2009) 916–927.
[15] M. Kivipelto, T. Ngandu, L. Fratiglioni, M. Viitanen, I. Kareholt, B. Winblad, E.L. Helkala, J. Tuomilehto, H. Soininen, A. Nissinen, Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and alzheimer disease, Arch. Neurol. 62 (2005) 1556–1560.
[16] A. Laudisio, E. Marzetti, F. Pagano, A. Cocchi, C. Franceschi, R. Bernabei, G. Zuccala, Association of metabolic syndrome with cognitive function: the role of sex and age, Clin. Nutr. 27 (2008) 747–754.
[17] I. Lemieux, A. Pascot, C. Couillard, B. Lamarche, A. Tchernof, N. Almeras, J. Bergeron, D. Gaudet, G. Tremblay, D. Prud'homme, A. Nadeau, J.P. Despres, Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation 11 (2000) 179–184.
[18] M.D. Lezak, D.B. Howieson, D.W. Loring, Neuropsychological Assessment, 3rd ed., Oxford University Press, New York, 2004.
[19] G.L. Nicolson, Metabolic syndrome and mitochondrial function: molecular replacement and antioxidant supplements to prevent membrane peroxidation and restore mitochondrial function, J. Cell Biochem. 15 (2007) 1352–1369.

[20] A. Nordlund, S. Rolstad, O. Klang, K. Lind, S. Hansen, A. Wallin, Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease, Neuropsychology 21 (2007) 706–712.
[21] J.T. O'Brien, T. Erkinjuntti, B. Reisberg, G. Roman, T. Sawada, L. Pantoni, J.V. Bowler, C. Ballard, C. DeCarli, P.B. Gorelick, K. Rockwood, A. Burns, S. Gauthier, S.T. DeKosky, Vascular cognitive impairment, Lancet Neurol. 2 (2003) 89–98.
[22] G.M. Reaven, Role of insulin resistance in the pathophysiology of non-insulin dependent diabetes mellitus, Diabetes Metab. Rev. 9 (Suppl 1) (1993) 5S–12S.
[23] C. Reitz, J. Luchsinger, M.X. Tang, J. Manly, R. Mayeux, Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia, Neurology 26 (2005) 1378–1383.
[24] T. Robledo, R. Cordoba, Cómo actuar ante el consumo de alcohol: guía de referencia para profesionales de atención primaria, in: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), 1ª ed., Masson, Barcelona, 2007.
[25] M. Roriz-Cruz, I. Rosset, T. Wada, T. Sakagami, M. Ishine, J. De Sa Roriz-Filho, T.R. Cruz, M. Hosseinkhani, R.P. Rodrigues, S. Sudoh, H. Arai, Y. Wakatsuki, A.C. Souza, M. Nakagawa, T. Kita, K. Matsubayashi, Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population, Neurobiol. Aging 28 (2007) 1723–1736.
[26] P.S. Sachdev, H. Brodaty, M.J. Valenzuela, L. Lorentz, J.C. Looi, W. Wen, A.S. Zagami, The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients, Neurology 23 (2004) 912–919.
[27] B. Segura, M.A. Jurado, N. Freixenet, C. Falcón, C. Junqué, A. Arboix, White matter changes in metabolic syndrome patients: a diffusion tensor imaging study, Neurology 73 (2009), in press.
[28] E. van den Berg, G.J. Biessels, A.J. de Craen, J. Gussekloo, R.G. Westendorp, The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old, Neurology 69 (2007) 979–985.
[29] E. van den Berg, J.M. Dekker, G. Nijpels, R.P. Kessels, L.J. Kappelle, E.H. de Haan, R.J. Heine, C.D. Stehouwer, G.J. Biessels, Cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: the hoorn study, Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 26 (2008) 261–269.
[30] M. Vanhanen, K. Koivisto, L. Moilanen, E.L. Helkala, T. Hanninen, H. Soininen, K. Kervinen, Y.A. Kesaniemi, M. Laakso, J. Kuusisto, Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study, Neurology 67 (2006) 843–847.
[31] A. Vicario, C.D. Martinez, D. Baretto, A. Diaz Casale, L. Nicolosi, Hypertension and cognitive decline: impact on executive function, J. Clin. Hypertens. (Greenwich) 7 (2005) 598–604.
[32] K. Yaffe, M. Haan, T. Blackwell, E. Cherkasova, R.A. Whitmer, N. West, Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly latinos: findings from the Sacramento area latino study of aging study, J. Am. Geriatr. Soc. 55 (2007) 758–762.

Microstructural white matter changes in metabolic syndrome

A diffusion tensor imaging study

B. Segura
M.A. Jurado, PhD
N. Freixenet, MD
C. Falcón, PhD
C. Junqué, PhD
A. Arboix, MD, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Maria Angeles Jurado, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 171, 08035, Barcelona, Spain
majurado@ub.edu

ABSTRACT

Background: Although metabolic syndrome is associated with cardiovascular disease and stroke, limited information is available on specific brain damage in patients with this syndrome. We investigated the relationship of the syndrome with white matter (WM) alteration using a voxel-based approach with diffusion tensor imaging (DTI).

Methods: We compared fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) measurements of DTI in 19 patients with metabolic syndrome aged between 50 and 80 years and 19 age-matched controls without any vascular risk factors for the syndrome.

Results: Patients with metabolic syndrome showed an anterior–posterior pattern of deterioration in WM with reduced FA and increased ADC values compared with controls. WM changes were not related to any isolated vascular risk factor.

Conclusion: Although the mechanism of this damage is not clear, the results indicate microstructural white matter alterations in patients with metabolic syndrome, mainly involving the frontal lobe. ***Neurology*® 2009;73:438–444**

GLOSSARY

ADC = apparent diffusion coefficient; **ADC Cont** = ADC mean values in the control group; **ADC SdMet** = ADC mean values in the patient group; **ant** = anterior; **c** = corpus; **corr** = corrected; **DICOM** = Digital Imaging and Communications in Medicine; **DTI** = diffusion tensor imaging; **F** = frontal lobe; **FA** = fractional anisotropy; **FA Cont** = FA mean values in the control group; **FA SdMet** = FA mean values in the patient group; **fas** = fasciculus; **FOV** = field of view; **FWHM** = full-width at half-maximum; **HDL** = high-density lipoprotein; **inf** = inferior; **Lb** = limbic lobe; **MNI** = Montreal Neurological Institute; **NCEP** = National Cholesterol Education Program; **SPM** = Statistical Parametric Mapping; **Sub** = sublobar; **sup** = superior; **T** = temporal lobe; **TE** = echo time; **TI** = inversion time; **TR** = repetition time; **WM** = white matter.

Metabolic syndrome is a cluster of vascular risk factors defined by the National Cholesterol Education Program (NCEP) as the presence of at least 3 of the following vascular risk factors: hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and central obesity as measured by waist circumference.[1] The worldwide prevalence of the syndrome is rising: in the United States, 43.5% of the population aged 60–69 years are affected,[2] whereas in Europe, approximately one quarter of the adult population have the syndrome, the prevalence depending on the specific characteristics of the population (age, geographical location, the criteria used to define the syndrome).[3]

Until now, metabolic syndrome has been associate with a higher risk of stroke,[4,5] the presence of silent lacunar infarcts,[6] intracranial arteriosclerosis,[7] periventricular hyperintensities, and subcortical white matter (WM) lesions,[8] although to date there is little evidence regarding the association of brain damage.[9,10]

Diffusion tensor imaging (DTI) is a technique that provides information on subtle WM changes associated with aging[11] and with cerebrovascular disease[12,13] by detecting microstructural alterations.

Supplemental data at www.neurology.org

From the Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology (B.S., M.A.J., C.J.), University of Barcelona; Diabetes, Endocrinology and Nutrition Service (N.F.), Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell; Institute of Biomedical Research August Pi i Sunyer (C.F., C.J.), Barcelona; CIBER-BBN (C.F.), Barcelona; and Cerebrovascular Division (A.A.), Department of Neurology, Hospital Universitari del Sagrat Cor, University of Barcelona, Spain.

Supported by grant 2005 SGR00855 from the Generalitat of Catalunya and the grant Ajuts per la formació en la recerca i la docència to Bàrbara Segura Fàbregas from the University of Barcelona.

Disclosure: The authors report no disclosures.

References e1–e11 may be found on the *Neurology*® Web site at www.neurology.org.

Copyright © 2009 by AAN Enterprises, Inc.
Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

The variables most often analyzed by DTI are fractional anisotropy (FA) and the apparent diffusion coefficient (ADC). FA is a measure of tract directionality and integrity, whereas ADC is a measure of water diffusivity.[14]

We hypothesized that metabolic syndrome, as a cluster of vascular risk factors, would be associated with a subtle pattern of WM deterioration. To test this possibility, we performed a comparative study between patients with metabolic syndrome and healthy controls without vascular risk factors, using the DTI approach.

METHODS

Subjects. The study included 19 subjects who fulfilled the criteria for metabolic syndrome as described by the NCEP,[1] along with 19 healthy controls from 2 public medical centers of Barcelona province (Centres d'atenció primaria) in Cerdanyola del Vallés and Sant Just Desvern, Barcelona (Spain). Metabolic syndrome diagnosis requires as a minimum the presence of 3 of the 5 possible risk factors (table e-1 on the *Neurology*® Web site at www.neurology.org). Subjects in the patient group fulfilled 3, 4, or 5 of the diagnostic criteria.

The criterion for selecting healthy control subjects was the absence of any vascular risk factor included in the criteria for metabolic syndrome.

All the participants were volunteers, right handed, and aged between 50 and 80 years. The exclusion criteria were uncorrected visual or auditory deficits, alcoholism (more than 28 standard drink units per week for men and more than 17 standard drink units per week for women[e1] or other drug abuse, a history of developmental disorders, and current neurologic, hematologic, hormonal, or nutritional disorders and neoplasm. We also excluded subjects with a history of cardiovascular disease or a history of acute stroke or TIAs. None of the participants presented neurologic symptoms according to the Modified Rankin Scale scores = 0.[e2]

All selected participants completed a screening interview to check the medical information from their records. A modified structured clinical interview based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders[e3] was administered to exclude major psychiatric diseases.

We obtained measures of glucose, HDL cholesterol, and triglycerides for all participants from blood tests performed in the reference laboratory of each public medical center. Blood pressure measures and participants' waist circumference were recorded during the screening sessions.

All subjects had normal general cognitive performance according to the Mini-Mental State Examination[e4] (scores >26). Global IQ was estimated by the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition.[e5] All participants underwent comprehensive neuropsychological assessment[e4] (table e-2).

The study was approved by the ethics committee of the University of Barcelona.

All enrolled subjects signed an informed consent form before taking part in the study.

MRI data acquisition. DTI sequences were obtained on a 3-T Siemens Magnetom Trio scanner (Erlangen, Germany) belonging to the Institut d' Investigacions Biomédiques August Pi i Sunyer at the Radiology Service of the Hospital Clinic of Barcelona. The DTI sequences were acquired with the following parameters: repetition time (TR) = 5,533 msec, echo time (TE) = 88 msec, acquisition matrix = 122 × 122, field of view (FOV) = 250 × 250 mm^2, diffusion directions = 30, slice thickness = 2 mm, gap distance = 0.6 mm, number of slices = 44, b values: 0 and 1,000 s/mm^2, IPAT factor = 2, total scan time 3:10 minutes. The magnetic resonance protocol included T1-weighted images to be used for anatomic reference. T1-weighted images were acquired using a sagittal 3-dimensional isotropic magnetization-prepared rapid gradient echo sequence: TR = 2,300 msec, TE = 2.98 msec, inversion time (TI) = 900 msec, flip angle = 9°, FOV = 256 × 256 mm^2, acquisition matrix = 256 × 256, slice thickness = 1 mm, IPAT factor = 2, total acquisition time = 7′48′′.

Image preprocessing. All image processing was performed using SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging, Institute of Neurology, University College London, UK) running in Matlab 7.6 (MathWorks, Natick, MA). The DTI protocol was administered as follows. FA maps and ADC maps were obtained from Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) DTI sequences. B0 image and FA and ADC maps were reoriented according to the anterior–posterior commissure line using the same parameters. The coregister parameters of B0 values were applied to T1. These parameters were applied to FA and ADC maps to coregister these maps to the structural image. In this step, we observed a small mismatch in some areas due to a subtle geometric B0 image distortion produced by eddy currents. We therefore decided to create a FA template and to normalize FA maps to it to obtain a better matching between normalized FA maps.[e6] For this purpose, high-resolution T1 images were segmented to obtain WM in native space. WM partitions in native space were normalized to WM SPM prior maps to ensure good WM normalization.[e7] Normalization parameters were then applied to FA maps. Normalized FA maps were averaged and smoothed with a 6-mm full-width at half-maximum (FWHM) gaussian kernel to create a customized template of FA images of our sample. In the second step, each individual FA map was normalized to this FA template. The same normalization parameters were applied to ADC maps. A physics PhD (C.F.), an expert in neuroimage analysis, carefully inspected the result of the second normalization to ensure its accuracy. An 8-mm FWHM gaussian kernel was used to smooth final ADC and FA images.

Statistical procedure. Two binarized brain masks were used as an explicit mask in the FA and ADC analyses. In the FA analysis, we used a mask obtained by thresholding the FA template (threshold value = 0.5), and in the ADC analysis, we used the "a priori" SPM5 template (threshold value = 0.3). The processed FA and ADC images were analyzed using the *t* test group comparison in SPM5. Specifically, the contrasts were patients < controls for FA, and patients > controls for ADC. The reverse contrasts were also performed. For the FA and ADC contrasts between groups, we set the threshold at an uncorrected voxel p value of <0.005, because we only expected subtle WM changes in our patients, who were normal individuals with vascular risk factors. However, for statistical purposes we only report clusters at a corrected cluster p level (<0.05).

Multiple regression analyses were also performed for the patient group, testing for a possible relationship between FA and ADC values and each vascular risk factor.

For the FA and ADC correlation analyses, we set the threshold at an uncorrected voxel p value of <0.001.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 1 Between-groups differences in FA (patients < controls)

Anatomical region[e11]	Lobe	p Value (corr)	Size, mm^3	MNI coordinates x	y	z	t	FA Cont	FA SdMet	r
R ant c callosum	F	0.001	5,195	11	25	−17	4.51	0.33	0.28	0.60
R ant c callosum	F			17	45	−16	4.00	0.33	0.28	0.55
R uncinate fas	F			29	27	−2	3.81	0.35	0.32	0.54
L ant c callosum	F	0.043	2,886	−10	26	−18	4.37	0.32	0.27	0.59
L uncinate fas	Sub			−27	19	−9	4.34	0.34	0.30	0.59
L ant c callosum	Lb			−10	34	−9	3.59	0.32	0.29	0.51

FA = fractional anisotropy; MNI = Montreal Neurological Institute; corr = corrected; Size = cluster size; *t* = Student *t* test values; FA Cont = FA mean values in the control group; FA SdMet = FA mean values in the patient group; *r* = effect size; ant = anterior; c = corpus; F = frontal lobe; fas = fasciculus; Sub = sublobar; Lb = limbic lobe.

Neuropsychological differences between groups were compared using SPSS WIN (version 14.0). Because of the sample size, the nonparametric Mann–Whitney *U* test was used for quantitative variable analyses.

RESULTS

Clinical and demographic characteristics. The sample comprised a patient group of 11 women and 8 men with a mean age of 61.26 (SD = 7.19) years and mean years of education of 10.37 (SD = 3.55), and a control group with 11 women and 8 men with a mean age of 59.63 (SD = 5.37) years and mean years of education of 11.68 (SD = 3.59).

Laboratory tests results for the patients were as follows: mean glucose 117.40 (SD = 35.45) mg/dL, mean HDL cholesterol 48.92 (SD = 14.15) mg/dL, mean TG 169.20 (SD = 95.48) mg/dL, mean systolic/diastolic blood pressure 136.00 (SD = 14.15)/80.16 (SD = 9.66) mm Hg, and mean waist circumference measure 105.82 (SD = 8.78) cm. In the control group, laboratory test results were as follows: mean glucose 86.05 (SD = 8.36) mg/dL, mean HDL cholesterol 69.05 (SD0 13.61) mg/dL, mean TG 78.05 (SD = 24.54) mg/dL, mean systolic/diastolic blood pressure 121.21 (SD = 8.41)/75.05 (SD = 5.90) mm Hg, and mean waist circumference measure 84.71 (SD = 8.54) cm.

There was no difference between the groups in age, years of education, or sex. All the patients fulfilled the criteria for diagnosis of metabolic syndrome. Of our patients, 47.4% had 3 vascular risk factors of metabolic syndrome, 26.3% had 4 factors, and 26.3% had 5.

The most prevalent vascular risk factor among patients was central obesity (100%), followed by hypertension (78.94%), low levels of HDL cholesterol (73.68%), fasting glucose (73.68%), and hypertriglyceridemia (57.89%).

Patients and controls did not present statistical differences in cognitive performance (table e-2).

FA results. The results obtained in the *t* test for the contrast of patients < controls showed significant differences in FA in the frontal lobe bilaterally (table 1 and figure A). No significant results were found in the reverse contrast.

The correlation analysis of each vascular risk factor with FA did not show any results at a p level < 0.001 uncorrected.

ADC results. The results for the contrast of patients > controls in the *t* test analysis of ADC images are summarized in table 2 and figure B. Patients with metabolic syndrome showed higher ADC values in WM of temporal and frontal lobes bilaterally. No significant results were found in the reverse contrast.

The correlation analysis of each vascular risk factor with ADC did not show any results at a p level < 0.001 uncorrected.

DISCUSSION

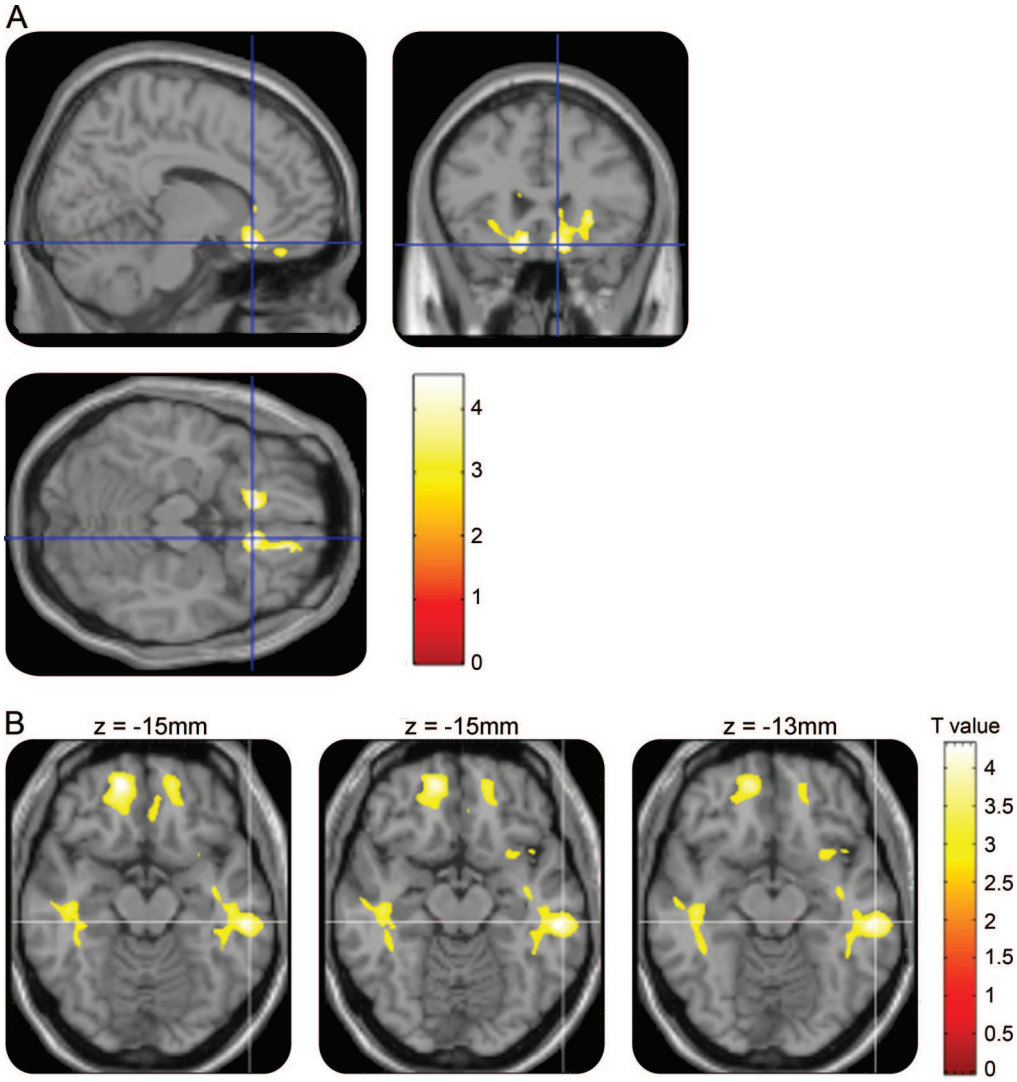
The DTI results indicated that metabolic syndrome involves an alteration in brain microstructure. The pattern of damage observed in our sample showed an anterior–posterior gradient of decrease in FA, that is, a greater deterioration of frontal lobe structures. This FA pattern has been described in human aging[15] and confirmed in animal models.[16] In fact, age-sensitive regions of the neocortex are later areas in terms of phylogenetic evolution and tend to be the last to mature during brain development.[17]

It remains unclear how metabolic syndrome affects the brain. Recent findings showed an inverse association of cardiovascular risk and structural integrity[18] and glucose metabolism[19] of the frontal lobe. Studies of isolated vascular risk factors also reported brain abnormalities, specifically in the frontal lobe.[20–22] The pathophysiologic mechanisms underlying these changes are still not clear. The mechanisms currently proposed are increased action of free radicals, reduction of insulin transport into the brain, inflammatory activity, and neurotrophic factor changes.[20,22–24]

Histopathologic studies have related microvessel alteration in frontal WM with peripheral atheroscle-

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Figure Fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient differences between groups



The selected image illustrates the significant regions where patients showed a decrease in fractional anisotropy values compared with controls (A) and an increase in apparent diffusion coefficient values with respect to controls (B). The color bar represents *t* scores. Statistical Parametric Maps (SPMs) are represented according to neurologic convention (left corresponding to the left hemisphere) and are displayed superimposed on an SPM brain template.

rosis and aging.[25] WM alterations correspond to axonal loss and gliosis processes.[26] An animal model of ischemia showed that chronic hypoperfusion in the brain induces glial changes, especially in anterior brain regions.[27] The processes reported above were proposed as the pathologic mechanisms underlying the WM changes seen in FA and ADC in aging and cerebrovascular disease.[12,28] In a study of symptomatic and asymptomatic cerebrovascular disease patients, the FA decrease and the mean diffusivity increase correlated with changes in the *N*-acetylaspartate neuronal marker relating the axonal loss/dysfunction to the changes in DTI measures.[29]

The disturbances associated with the syndrome promote pathologic changes in arteries.[4] In fact, patients with metabolic syndrome have a higher risk of stroke,[30] reflecting the influence of the syndrome in altering brain-supplying large arteries. However, the syndrome is also associated with intracranial atherosclerosis,[31] which may be the cause of small-vessel disease. In turn, small-vessel disease could be responsible for microstructure alteration, due to a chronic state of vascular deregulation in the brain mostly affecting the WM.

There is a growing interest in the study of the early phases of microangiopathies. These diseases are frequent in the elderly and constitute an independent risk factor for recurrent vascular events and cognitive impairment.[32] Therefore, the detection and follow-up of prodromal states of pathology could elucidate the relevant factors that influence the progression of the disease and provide useful information for developing prevention programs.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 2 Between-groups differences in ADC (patients > controls)

Anatomical region[e11]	Lobe	*p* Value (corr)	Size, mm^3	MNI coordinates x	y	z	t	ADC* Cont	ADC* SdMet	r
L inf longitudinal fas	T	0.000	22,673	−54	−28	−14	4.31	79.48	86.39	0.58
L inf longitudinal fas	T			−43	−8	−29	4.22	81.13	88.61	0.58
L inf longitudinal fas	T			−36	1	−38	4.20	82.27	87.09	0.57
R inf longitudinal fas	T	0.009	4,732	44	−25	−7	4.12	85.07	90.79	0.57
R inf longitudinal fas	T			49	−34	−6	3.86	81.90	87.60	0.54
R inf longitudinal fas	T			46	−21	−32	3.41	82.27	93.94	0.47
L ant c callosum	F	0.013	4,480	−18	14	40	3.99	74.88	80.29	0.55
L ant c callosum	Lb			−8	13	44	3.21	92.51	102.25	0.47
L sup longitudinal fas	F			−37	3	20	3.19	77.24	81.54	0.47
R ant c callosum	F	0.013	4,452	17	51	−17	4.61	89.64	107.51	0.61
R ant c callosum	F			14	36	−22	4.11	95.15	110.86	0.57
R ant c callosum	F			9	40	−35	2.91	94.57	116.83	0.44

*Apparent diffusion coefficient (ADC) values ($mm^2/s \times 10^{-6}$).
MNI = Montreal Neurological Institute; corr = corrected; Size = cluster size; *t* = Student *t* test values; ADC Cont = ADC mean values in the control group; ADC SdMet = ADC mean values in the patient group; *r* = effect size; inf = inferior; fas = fasciculus; T = temporal lobe; ant = anterior; c = corpus; F = frontal lobe; sup = superior; Lb = limbic lobe.

Metabolic syndrome is a cluster of vascular risk factors that is frequently concomitant with other pathologies such as coronary artery disease, peripheral arterial disease and stroke, chronic kidney disease, nonalcoholic fatty liver disease,[e8] polycystic ovary syndrome,[e9] and obstructive sleep apnea.[e10] We sought to avoid these pathologies through our sample selection and thus be able to identify the initial effect of the syndrome on the adult brain in isolation from other influences. We matched groups by age and applied strict exclusion criteria to avoid the possible confounding effects of other diseases. At the same time, these criteria reduced the number of subjects included in the sample and limited the number of subjects with 4 or 5 metabolic syndrome vascular risk factors who are usually excluded because of their cardiovascular complications; therefore, almost half of our sample comprised persons with 3 factors, the minimum required to fulfill the syndrome diagnosis.

Another limitation is the fact that the control sample comprised people without any vascular risk factors. These criteria enabled us to ensure a healthy control group but, at the same time, made it impossible to compare people without vascular risk factors, people with 1 or 2 factors, and patients with metabolic syndrome. Moreover, the patients were not homogeneous in relation to the specific vascular risk factor suffered, even though all of them fulfilled the criteria for metabolic syndrome diagnosis (according to the established definition[1]). In fact, these 2 limitations meant that we could not study the synergic effects of the vascular risk factors in our sample.[33] These limitations need to be resolved in future studies.

Previous studies have linked some isolated vascular risk factors of the syndrome with WM damage, such as hypertension,[34] obesity,[35] and type 2 diabetes.[36] However, in our study the correlation analysis did not show significant results. These negative results could be due to the small sample size and the resulting lack of statistical power.

Among the vascular risk factors of the syndrome, hypertension seems to be the one most closely associated with WM abnormalities.[29,34] The lack of a significant correlation in our study could be due to the effects of antihypertensive drugs. This is an important issue in the study of aging,[37] because antihypertensive drugs reduce the risk of dementia[38] and reduce the neuropathologic changes in Alzheimer disease.[39] In fact, earlier studies found only a moderate risk of WM damage in controlled hypertensive patients compared with normotensive controls, and a higher risk in poorly controlled hypertensive patients.[40] In view of these findings, and because all patients in our study who had this risk factor were moderately hypertensive and receiving treatment, our results may in fact have been influenced by the effect of medication.

Follow-up studies of these patients might show how the profile of brain damage evolves and also help to define any possible cognitive impairment derived from WM deterioration in these patients. At all events, the control of metabolic syndrome and its evolution should be a principal target of study in societies in which there is a progressive increase in its prevalence and an increasingly aging population.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The statistical analysis was conducted by Bàrbara Segura, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Dr. Cristina Cabistañ and Dr. Carlota Albuin from Centre d'Atenció Primària Canaletes de Cerdanyola del Vallés (Barcelona, Spain) and Dr. Jesus Muniesa from Centre d'Atenció Primària de Sant Just Desvern (Barcelona, Spain) for patient management.

Received December 18, 2008. Accepted in final form May 1, 2009.

REFERENCES

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 2005;17:2735–2752.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. JAMA 2002;287:356–359.
3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:629–636.
4. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. Stroke 2006;37:806–811.
5. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan study. Stroke 2008;39:30–35.
6. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. Stroke 2006;37:466–470.
7. Park JH, Kwon HM. Association between metabolic syndrome and previous ischemic lesions in patients with intracranial atherosclerotic stroke. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:215–221.
8. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. Stroke 2008;39:1607–1609.
9. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Tsubosaki E, Nakabayashi H, Shimizu K. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:719–721.
10. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. Neurology 2007;69:974–978.
11. Nusbaum AO, Tang CY, Buchsbaum MS, Wei TC, Atlas SW. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22:136–142.
12. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. Stroke 1999;30:2637–2643.
13. O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. Neurology 2001;57:2307–2310.
14. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. Neuron 2006;51:527–539.
15. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: evidence from diffusion tensor imaging. Neuroimage 2005;26:891–899.
16. Makris N, Papadimitriou GM, van der Kouwe A, et al. Frontal connections and cognitive changes in normal aging rhesus monkeys: a DTI study. Neurobiol Aging 2007;28:1556–1567.
17. Raz N, Gunning FM, Head D, et al. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. Cereb Cortex 1997;7:268–282.
18. Raz N, Lindenberger U, Ghisletta P, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Neuroanatomical correlates of fluid intelligence in healthy adults and persons with vascular risk factors. Cereb Cortex 2008;18:718–726.
19. Kuczynski B, Jagust W, Chui HC, Reed B. An inverse association of cardiovascular risk and frontal lobe glucose metabolism. Neurology 2009;72:738–743.
20. Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, Meyerhoff DJ. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. Ann Neurol 2008;63:652–657.
21. Kumar A, Haroon E, Darwin C, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. J Magn Reson Imaging 2008;27:14–19.
22. Sahin I, Alkan A, Keskin L, et al. Evaluation of in vivo cerebral metabolism on proton magnetic resonance spectroscopy in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2008;22:254–260.
23. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:1255–1260.
24. Lusis AJ, Attie AD, Reue K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. Nat Rev Genet 2008;9:819–830.
25. Farkas E, de Vos RA, Donka G, Jansen Steur EN, Mihaly A, Luiten PG. Age-related microvascular degeneration in the human cerebral periventricular white matter. Acta Neuropathol 2006;111:150–157.
26. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters EC, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. Neurology 1995;45:883–888.
27. Farkas E, Donka G, de Vos RA, Mihaly A, Bari F, Luiten PG. Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain. Acta Neuropathol 2004;108:57–64.
28. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. Magn Reson Med 2000;44:259–268.
29. Nitkunan A, Charlton RA, McIntyre DJ, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. Magn Reson Med 2008;59:528–534.
30. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. Stroke 2006;37:1060–1064.
31. Bang OY, Kim JW, Lee JH, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. Neurology 2005;26:296–298.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

32. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003;348:1215–1222.
33. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? Alzheimer Dis Assoc Disord 2007;21:167–171.
34. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. Ann Neurol 1999;46:827–833.
35. Jagust W, Harvey D, Mungas D, Haan M. Central obesity and the aging brain. Arch Neurol 2005;62:1545–1548.
36. Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2006;55:1106–1113.
37. Knopman DS. Hypertension and late-life dementia: a real link? Neurology 2009;72:1716–1717.
38. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. Neurology 2009;72:1727–1734.
39. Hoffman LB, Schmeidler J, Lesser GT, et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. Neurology 2009;72:1720–1726.
40. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain 2002;25:765–772.

Editor's Note to Authors and Readers: Levels of Evidence coming to *Neurology*®

Effective January 15, 2009, authors submitting Articles or Clinical/Scientific Notes to *Neurology*® that report on clinical therapeutic studies must state the study type, the primary research question(s), and the classification of level of evidence assigned to each question based on the classification scheme requirements shown below (left). While the authors will initially assign a level of evidence, the final level will be adjudicated by an independent team prior to publication. Ultimately, these levels can be translated into classes of recommendations for clinical care, as shown below (right). For more information, please access the articles and the editorial on the use of classification of levels of evidence published in *Neurology*.[1-3]

REFERENCES

1. French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. Neurology 2008;71:1634–1638.
2. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. Neurology 2008;71:1639–1643.
3. Gross RA, Johnston KC. Levels of evidence: taking *Neurology*® to the next level. Neurology 2008;72:8–10.

Classification scheme requirements for therapeutic questions

Class I. A randomized, controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Class II. A randomized, controlled clinical trial of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criterion a-e in Class I or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b-e in Class I. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Class III. All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as their own controls) in a representative population, where outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurements.

Class IV. Studies not meeting Class I, II, or III criteria including consensus or expert opinion.

AAN classification of recommendations

A = Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)

B = Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or two consistent Class II studies.)

C = Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)

U = Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.