



---

**Universidad de Valladolid**

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

**Revisión sobre el manejo y  
prevención de la enfermedad del  
Alzheimer a  
través de la nutrición**

TRABAJO FIN DE GRADO

ALUMNO: JOSÉ RAMÓN MARTÍNEZ TEJADOS

TUTORA: DRA MANUELA DEL CAÑO

FACULTAD DE MEDICINA, VALLADOLID  
MARTES 5 JULIO 2022

CURSO 2021/2022

# ÍNDICE

<b>I. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. ABREVIATURAS .....</b>	<b>2</b>
<b>III. INTRODUCCIÓN. ....</b>	<b>3</b>
a. Enfermedad de Alzheimer. ....	3
b. Evaluación nutricional.....	5
c. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. ....	6
d. Tratamiento. ....	7
<b>IV. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>V. OBJETIVOS. ....</b>	<b>10</b>
<b>VI. METODOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>VII. RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
a. Desnutrición y estado nutricional .....	19
b. Lípidos y Enfermedad de Alzheimer.....	20
c. Polifenoles. ....	21
d. Probióticos y prebióticos. ....	22
e. Suplementación con proteína y aminoácidos y Vitaminas del grupo B. ....	23
f. Nutracéuticos.....	23
g. APOE e4. ....	24
h. Lácteos.....	25
i. Patrones Dietéticos y estilo de vida. ....	25
j. Dieta Cetogénica.....	25
k. Dieta Mediterránea. ....	26

l. Dieta DASH.....	26
m. Dieta MIND. ....	26
<b>VIII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>IX. CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>30</b>
<b>XI. Anexos.....</b>	<b>34</b>

## I. RESUMEN

Actualmente vivimos en un mundo que envejece. Una de las consecuencias de este envejecimiento es la demencia. La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, acapara entre un 60% y un 70% de los casos. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa gradual y progresiva causada por la muerte de las células neuronales debido principalmente, a la toxicidad del principal componente de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, el péptido beta-amiloide (A $\beta$ ) y la proteína tau. El tratamiento de la EA se puede dividir en estrategias farmacológicas y no farmacológicas, los tratamientos no farmacológicos se dirigen principalmente, a la prevención del deterioro cognitivo modificando los factores de riesgo de la enfermedad del Alzheimer. Actualmente hay una evidencia creciente que nos indica el papel importante que tienen los hábitos de vida saludables. Es importante tener en cuenta el papel de la nutrición como una herramienta interesante para la investigación en la EA y otro tipo de demencias. El principal objetivo de la presente revisión es determinar la relación existente entre el Alzheimer y la evidencia relativa sobre la nutrición como factor protector, preventivo y manejo durante la enfermedad. Los estudios, artículos y ensayos en la presente revisión muestran evidencias que sugieren que principalmente y con mayor evidencia contrastada los ácidos grasos omega 3, como el DHA o EPA, además, los ácidos grasos omega 6 como el ARA, polifenoles, vitaminas, probióticos y nutracéuticos han demostrado efectos beneficiosos en el manejo y prevención del Alzheimer y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas. Los presentes estudios también destacan el papel de llevar a cabo unos patrones dietéticos saludables a lo largo de la vida, una mayor adherencia a la dieta Mediterránea, dieta MIND y un estilo de vida sano con ejercicio regular podrían prevenir e incluirse en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad del Alzheimer. La gran mayoría de los artículos de la presente revisión destacan la importancia de la necesidad de futuros ensayos y estudios de los nutrientes y patrones dietéticos llevados a estudio.

## II. ABREVIATURAS

AChE: Acetilcolinesterasa

ADI: Alzheimer's Disease International

ADN: ácido desoxirribonucleico

AKBA: Ácido Boswélico

APOE e4: apolipoproteína e4

ARA: Ácido araquidónico

BFMI: Índice corporal de masa grasa (BFMI)

CA: Circunferencia braquial

DASH: Enfoque dietético para parar hipertensión

DHA: Ácido docosahexaenoico

DPA: Ácido docosapentaenoico

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EPA: Ácido eicosapentaenoico

FOS: Fructooligosacárido

FFM: Masa libre de grasa

FFMI: Índice de masa magra

INE: Instituto Nacional de Estadística

KD: Dieta cetogénica

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MeDi: Dieta mediterránea

MIND: Dieta Mediterránea-DASH Intervención para el Retraso Neurodegenerativo

MMSE: Mini Mental State Examination

MNA: Mini Nutritional Assessment

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEA: Palmitoiletanolamida

PUFA: Poly-unsaturated fatty acids

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TST: Pliegue cutáneo del tríceps

XOS: Xilooligosacárido

### III. INTRODUCCIÓN.

#### a. Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez en 1907 por Alois Alzheimer, por lo que a día de hoy lleva su nombre, al tratar a una paciente de 51 años de edad que presentaba demencia, principalmente con alteración predominante en el lenguaje y ciertas alteraciones de la conducta y del comportamiento. El signo inicial más común de la EA es la pérdida de memoria episódica, acompañada del deterioro progresivo de otros dominios cognitivos. Sin embargo, se ha podido observar, un pequeño porcentaje de pacientes que presentan alteraciones en otras áreas cognitivas manteniendo la memoria relativamente bien conservada. (1)

Estudios recientes han estimado que cada año se diagnostican cerca de 9,9 millones de casos nuevos en el mundo, es decir, cada 3 segundos un diagnóstico nuevo. Parte de este aumento tendrá lugar principalmente en países con ingresos bajos o medios; en 2015, alrededor de un 58% de los casos diagnosticados viven en dichos países, llegando al 63% en 2030 y el 68% en el año 2050.(2) Numerosas personas se ven afectadas por el deterioro cognitivo y demencias asociadas a la edad, ocasionando una de las principales causas de discapacidad en el mundo. La causa más común y con mayor número de diagnósticos es la enfermedad del Alzheimer (EA). (3)

La identificación de estrategias de prevención efectivas de la demencia es fundamental para evitar una crisis de salud pública, debido a las importantes repercusiones sociales y económicas en lo que respecta a los gastos médicos, sociales y a los gastos referidos a la atención prestada fuera del ámbito institucional. En 2015, el gasto total de la demencia a nivel mundial se estimó en 800 000 \$ aproximadamente, equivalente al 1,1% del producto interior bruto (PIB) mundial. El gasto total expresado como proporción del PIB varía entre el 0,2% en los países de ingresos bajos y medianos, y el 1,4% correspondiente a los países de ingresos altos. (4) Es importante satisfacer la demanda de este tipo de información (estrategias de prevención), en particular sobre la dieta. (5)

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa gradual y progresiva causada por la muerte de las células neuronales. Generalmente se observa que comienza en la corteza entorrinal, en el hipocampo. Se ha identificado para la enfermedad de Alzheimer tanto de inicio temprano como tardío un papel genético importante. La trisomía 21 es un factor de riesgo para la demencia de aparición temprana, mientras que para la EA se han asociado varios de estos factores, considerado el más importante la edad avanzada. También se consideran factores de riesgo, enfermedad cerebrovascular, lesión traumática en la cabeza, enfermedad cardiovascular, depresión, edad avanzada de la madre en la gestación, tabaquismo, elevados niveles de homocisteína, presencia del alelo APOE4 o niveles de proteína TAU y Aβ1-42 en el LCR, los cuales son potentes marcadores biológicos de la patología asociada a la EA (6).El hecho de tener antecedentes familiares de primer grado con EA aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer entre un 10% y un 30%. Las personas con 2 o más hermanos con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío aumentan su riesgo de contraerla hasta tres veces en comparación con la población general. (7). También se ha observado en los

pacientes, estrés oxidativo, neuroinflamación, deterioro mitocondrial, modificaciones de la barrera hematoencefálica (BBB) y por último, alteraciones en la señalización de la insulina. (8)

La enfermedad se ha dividido en tres etapas, según el avance de esta sobre el paciente, etapa inicial, moderada y severa.

ETAPAS DE LA EA	CARACTERÍSTICAS
Etapa inicial	Primera fase, en la que el paciente puede presentar dificultades en el lenguaje con pérdida significativa de memoria, especialmente a corto plazo. También puede aparecer desorientación en tiempo y espacio, descuido de la higiene, alteración del sueño con inversión de horarios y falta de interés a la hora de realizar cualquier actividad.
Etapa moderada	A medida que avanza la enfermedad, avanza la sintomatología. En esta etapa el paciente se vuelve extremadamente dependiente, requiere supervisión constante debido a la necesidad de ayuda para su propia higiene personal, incapacidad para cocinar, limpiar o ir a la compra. La memoria progresa su pérdida a corto plazo y de nombres de personas o lugares, empezando a desarrollarse dificultades en el habla y alucinaciones.
Etapa severa	El paciente es totalmente dependiente y los síntomas se agravan, presentando mayor dificultad para comer, entender o interpretar situaciones, no reconoce lugares, familiares, conocidos y amigos, llegando a perderse en su propia casa. También aparece incontinencia tanto urinaria como fecal y comportamiento inapropiado.

Tabla 1. Etapas y características de la enfermedad de Alzheimer. Fuente (6)

Por otra parte, es importante conocer los factores que ayudan a disminuir el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, en calidad de prevención, el uso de agentes antiinflamatorios, actividades de ocio como el uso de la música mediante instrumentos musicales, leer, una educación superior y el uso de estrógenos en mujeres, entre otros, además de mantener tanto una dieta, como un estilo de vida saludable. (7) La dieta se ha identificado como uno de los factores de estilo de vida modificables importantes en la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA) (9)

A su vez, el papel de la dieta es la evidencia científica más robusta en el campo de la prevención del Alzheimer. Estudios prospectivos de cohortes con la Dieta Mediterránea (MeDi), Enfoque Dietético para Parar Hipertensión (DASH) y Dieta Mediterránea-DASH Intervención para el Retraso Neurodegenerativo (MIND) en los sujetos sanos demostraron una menor incidencia. (10)

En los pacientes con Alzheimer y demencias relacionadas es muy común la desnutrición y la pérdida de peso, resultante de la falta de ingesta y/o absorción de los nutrientes, asociado a una alteración de la composición corporal y posteriormente, una disminución de la función física y mental. La presencia de desnutrición puede acelerar la progresión de la demencia, debido a la falta de energía, macronutrientes y micronutrientes como el ácido fólico, vitamina B12, o tiamina, entre otros, que contribuye al agravamiento de la demencia, al declive funcional y a la fragilidad proporcionando unos resultados funcionales deficientes que aumentan el riesgo de morbilidad, mortalidad, la tasa de hospitalizaciones, deterioro cognitivo, caídas y una mayor dependencia con respecto a las actividades cotidianas. (11,12)

Los problemas relacionados con la nutrición, comienzan en las primeras etapas de la enfermedad, debido a los problemas de memoria que pueden afectar a la planificación, preparación y compra de los alimentos. Conforme la enfermedad progresa, la alimentación

puede volverse más difícil, debido a que entre el 13% y el 57% de los pacientes presentan disfagia orofaríngea. Los fallos sensoriales, la pérdida de apetito y habilidades para comer son otros de los síntomas más comunes. Las dificultades que presentan los pacientes para comunicar cansancio, dolor, hambre junto al estreñimiento y la medicación pueden afectar negativamente a la ingesta de alimentos y líquidos. Esto explica la pérdida de peso creciente y el aumento del riesgo de desnutrición en los pacientes a medida que avanza la enfermedad. (12)

#### **b. Evaluación nutricional.**

Es importante realizar una evaluación del estado nutricional para evitar el riesgo de desnutrición. Dicha evaluación se realiza mediante el uso del Mini Nutritional Assessment (MNA®). El MNA® es una herramienta de cribado que ayuda a identificar a ancianos desnutridos o en riesgo de desnutrición. (Anexo I)

El (MNA) se compone de un cuestionario utilizado para detectar desnutrición en personas mayores mediante un proceso de cribado y valoración global. Las puntuaciones máximas durante la selección son 14; indicando una puntuación inferior o igual a 11, posible “desnutrición” y, un valor superior a 12, “sin riesgo de desnutrición”. Los individuos con posible “desnutrición” son sometidos a la evaluación global compuesta por 12 preguntas. La evaluación global diferencia el estado nutricional en tres clasificaciones: a) sin riesgo de desnutrición: MNA  $\geq$  24; b) riesgo de desnutrición: MNA de 17-23,5; y c) desnutrición: MNA < 17 (13)

También se puede utilizar la herramienta de cribado MUST (anexo II), un instrumento de cribado de cinco pasos diseñado para identificar a adultos malnutridos, con riesgo de malnutrición (desnutrición) u obesos. El primer paso se calcula con el IMC, con una puntuación  $>20 = 0$ ,  $18.5-20 = 1$  y  $<18.5 = 2$ . El segundo paso es con la pérdida de peso involuntaria en los últimos 3 a 6 meses,  $<5\% = 0$ ,  $5-10\% = 1$ ,  $>10\% = 2$ . El tercer paso considera si el paciente está muy enfermo y no ha habido, o es probable que no vaya a haber, aporte nutricional durante más de 5 días =2 puntos, el cuarto paso se realiza sumando las puntuaciones para calcular el riesgo global de malnutrición, un resultado de 0 puntos es considerado riesgo bajo, 1 punto es riesgo intermedio y 2 o más puntos, riesgo alto. Por último el quinto paso incluye además unas directrices de tratamiento que pueden emplearse para desarrollar un plan de cuidados.

Las medida antropométricas también pueden ser utilizadas para la evaluación del estado nutricional como, por ejemplo, altura en centímetros (cm), peso en kilogramos (kg), índice de masa corporal en kilogramos por metro cuadrado (IMC,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), circunferencia de la cintura en centímetros, circunferencia de la pantorrilla en centímetros (CC, cm), circunferencia braquial en centímetros (CA, cm), pliegue subescapular en milímetros (SSF, mm), espesor del pliegue cutáneo del tríceps en milímetros (TST, mm), masa libre de grasa en kilogramos (FFM, kg), índice de masa magra (FFMI), índice corporal de masa grasa (BFMI), resistencia ( $\Omega$ ), reactancia ( $X_c$ ) y grosor del músculo aductor del pulgar en milímetros (APMT, mm). La circunferencia del músculo del brazo en centímetros (AMC, cm) y la circunferencia del área muscular del brazo corregida en centímetros cuadrados (AMA,  $\text{cm}^2$ ) se calcularon utilizando el TST y mediciones de CA. Reactancia, resistencia, FFM (kg), FFMI y BFMI se calcularon a partir de datos antropométricos y análisis de impedancia bioeléctrica (BIA). (13)

EVALUACIÓN NUTRICIONAL			
MNA	Cribado	• Puntuación max = 14.	
		• Valor $\leq 11$ : posible desnutrición.	
MNA	Evaluación Global	• Valor $> 12$ : sin riesgo de desnutrición.	
		• MNA = 24 : sin riesgo de desnutrición.	
		MNA = 17-23,5 : riesgo de desnutrición.	
MUST	Paso 1: IMC $>20 = 0$ ; IMC 18.5-20 = 1; IMC $< 18.5 = 2$ .		
	Paso 2: % pérdida de peso $<5 = 0$ ; % 5-10 = 1; % $>10 = 2$ .		
	Paso 3: No aporte nutricional durante más de 5 días = 2 puntos.		
	Paso 4: Suma de puntuaciones. 0 puntos = riesgo bajo de desnutrición; 1 punto = riesgo intermedio; 2 o más puntos = riesgo alto.		
	Paso 5: Directrices de tratamiento.		
MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	• Altura (cm)		• Índice masa magra
	• Peso (kg)		• Resistencia ( $\Omega$ )
	• IMC (kg/m <sup>2</sup> )		• Reactancia (Xc)
	• Circunferencia cintura (cm)		• Grosor aductor pulgar
	• Circunferencia pantorrilla		• Circunferencia brazo
	• Circunferencia braquial		• Masa libre grasa (kg)
	• Pliegue subescapular (mm)		

Tabla 2. Resumen herramientas para la evaluación Nutricional. (13, Anexo I y II)

### c. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Las claves para el diagnóstico son la exploración física, junto a una buena anamnesis, siendo importante conocer los antecedentes familiares y el historial del paciente, el seguimiento del paciente mediante pruebas cognitivas, de laboratorio y de imagen son de vital importancia tanto para un diagnóstico precoz de la enfermedad como para mejorar la calidad de vida de este tipo de pacientes.(6) También, es importante caracterizar el inicio de la enfermedad y sus síntomas para poder diferenciarlos con otro tipo de demencias. Para la realización de una correcta evaluación sobre las capacidades funcionales, como las actividades básicas e individuales de la vida diaria, se realiza un examen físico completo, un examen neurológico detallado y un examen del estado mental para evaluar el estadio/etapa de la enfermedad y poder descartar otro tipo de patologías. También se utilizan exámenes breves estandarizados, como por ejemplo el miniexamen del estado mental (MMSE) de Folstein et al (1975) y Lobo et al (1978) (anexo III), el cual es menos sensible pero es una gran herramienta para la detección de la enfermedad del Alzheimer. (7)

La tomografía computarizada cerebral muestra atrofia cerebral y ensanchamiento del tercer ventrículo en el Alzheimer, es una prueba sugerente, pero no específica para la patología porque este tipo de anomalías también están presentes en otras enfermedades y en cambios normales asociados con la edad. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) es utilizado para la detección, niveles de beta-amiloide 42 bajo y tau elevado es útil tanto en el diagnóstico de la etapa temprana como tardía del Alzheimer.(1) Recientemente, se han producido grandes avances en las técnicas de imagen cerebral para detectar características histológicas de la enfermedad de Alzheimer, que son las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares. Por último, es importante destacar que las pruebas rutinarias de laboratorio no muestran anomalías específicas, siendo utilizadas mayormente para descartar otras causas y/o patologías. (7)

#### **d. Tratamiento.**

El tratamiento de la EA se puede dividir en estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Por el lado de los tratamientos farmacológicos podemos encontrar las terapias sintomáticas, como por ejemplo, los antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) o los inhibidores de la acetilcolinesterasa y las terapias "modificadoras de la enfermedad", dirigidas a la hiperfosforilación de la proteína Tau y a la acumulación de amiloide. A pesar del enfoque farmacológico multifacético, a día de hoy, sigue siendo inconsistente la eficacia de los tratamientos farmacológicos (10), puesto que no hay evidencia sólida que respalde el papel de los mismos (antiinflamatorios, suplementos de estrógeno/progestina, antihipertensivos, antidiabéticos, medicamentos para la demencia) en la prevención del deterioro cognitivo en personas con función cognitiva conservada o con deterioro cognitivo leve. (3)

Los tratamientos no farmacológicos se dirigen, principalmente, a la prevención del deterioro cognitivo modificando los factores de riesgo de la enfermedad del Alzheimer. Actualmente hay una evidencia creciente que nos indica el papel importante que tienen los hábitos de vida saludables en la prevención o el retraso del deterioro cognitivo. Por lo tanto, es importante tener en cuenta el papel de la nutrición como una oportunidad interesante para la investigación en la EA y otro tipo de demencias. Las principales vías de actuación de la nutrición para modificar los factores de riesgo son reducir la ingesta de grasas saturadas y grasas trans, disminuir el consumo de lácteos, aumento de ingesta de frutas, cereales integrales, verduras, mantener el uso de la dieta mediterránea (MedDi), dieta hipocalórica, dieta cetogénica (KD), patrones dietéticos para la hipertensión (DASH)(dieta reducida en sodio), patrones dietéticos para la hipertensión (DASH) junto a la dieta mediterránea para el retraso del deterioro neurológico (MIND) como patrones dietéticos, como posibles factores de prevención e incluso tratamientos en las características fisiopatológicas de la EA.(8) También es importante conocer las investigaciones sobre los efectos neuroprotectores de nutrientes individuales como los ácidos grasos poliinsaturados, en especial ácidos grasos omega 3, la vitaminas B, vitamina E y folato han indicado que el consumo de alimentos que contienen estos nutrientes está relacionado con un menor riesgo de demencia. (14)

La creciente evidencia no solo se centra en los patrones dietéticos y en la ingesta diaria de ciertos nutrientes, sino que también sugiere que el riesgo modificable relacionado con el estilo de vida puede verse afectado por factores tales como una dieta inadecuada, inactividad física e intelectual, diabetes, obesidad, depresión, tabaquismo y la baja educación tienen un papel importante en la EA debido a su relación con los mecanismos que involucran la inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial (12). Por lo tanto, se estima que un porcentaje sustancial de todos los casos de EA es causado por factores de riesgo modificables y podría prevenirse mediante un manejo eficiente de los cambios en el estilo de vida. (15)

La investigación sobre nutrición, últimamente no sólo centra la atención en alimentos individualmente o nutrientes específicos, sino que investiga patrones dietéticos basados en las combinaciones de nutrientes y alimentos que puedan tener efectos sinérgicos y/o antagónicos. (3)

Diversos estudios han constatado un alto grado de desinformación y falta de concienciación en la población en general sobre el Alzheimer. Se llevó a cabo en 2012 una encuesta realizada por ADI a pacientes y cuidadores en todo el mundo, como resultados se obtuvo, un 62% de los encuestados opinaban falta de conocimiento sobre la enfermedad del Alzheimer en concreto y demencia en general, prácticamente el 50% indicó que una de las opciones para reducir el

estigma relacionado con el Alzheimer es aumentar el grado de concienciación en la sociedad y por lo tanto, el nivel de educación sobre este. (16)

Estudios recientes destacan la importancia del papel del eje microbiota-intestino-cerebro en la salud humana, se ha demostrado efectos en la modulación en la homeostasis y desarrollo del sistema nervioso central. La alteración del equilibrio en la microbiota intestinal está relacionado con el Alzheimer, otros tipos de enfermedades neurodegenerativas, trastornos vasculares cerebrales, deterioro cognitivo y con síntomas como depresión y/o ansiedad. Por lo tanto, es evidente la alteración fisiológica y comportamiento cerebral relacionado con cambios en la microbiota intestinal. Un estilo de vida saludable, una correcta nutrición y el uso de probióticos y prebióticos son capaces de actuar en la microbiota intestinal con efectos beneficiosos para el organismo relacionado con la prevención y manejo del Alzheimer u otro tipo de patologías. (17)

#### IV. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, acapara entre un 60% y un 70% de los casos. La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo. Respecto a los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial en el año 2015, la EA y otro tipo de demencias afecta a un total de 47 millones de personas en todo el mundo, (en torno al 5% de la población mundial en edad avanzada). Dicha cifra está prevista que aumente a 75 millones de personas en el año 2030 y a 132 millones en 2050. A pesar de ello, nos encontramos con una evidente falta de comprensión y concienciación de la demencia, lo que puede causar estigmatización y suponer un obstáculo para que las personas acudan a los oportunos servicios de diagnóstico y atención. El impacto de la demencia en los cuidadores, la familia y la sociedad puede ser de carácter físico, psicológico, social y económico. Tal y como define la OMS: “la demencia es devastadora no sólo para quienes la padecen sino también para sus cuidadores y familiares” (4)

Según los datos poblacionales del INE y de acuerdo con los estudios realizados en España: “La prevalencia de esta enfermedad ronda el 0,05% entre las personas de 40 a 65 años; 1,07% entre los 65-69 años; 3,4% en los 70-74 años; 6,9% en los 75-79 años; 12,1% en los 80-84; 20,1 en los 85-89; y 39,2% entre los mayores de 90 años. Aplicando esas cifras de prevalencia, el número de personas afectadas en España supera las 700.000 personas entre los mayores de 40 años”. Según varios estudios se estima que en 2050 el número de enfermos se habrá duplicado y se acercará a los dos millones de personas. (16)

**Defunciones según las causas de muerte más frecuentes. Año 2020**  
Valores absolutos y variación porcentual

	Total	Hombres	Mujeres	Variación total 2020/2019	Variación hombres 2020/2019	Variación mujeres 2020/2019
Total enfermedades	493.776	249.664	244.112	17,9%	17,4%	18,5%
Covid-19 virus identificado	60.358	32.498	27.860	--	--	--
Enfermedades isquémicas del corazón	29.654	18.123	11.531	1,4%	2,3%	-0,1%
Enfermedades cerebrovasculares	25.817	11.264	14.553	0,4%	1,6%	-0,5%
Cáncer de bronquios y pulmón	21.893	16.599	5.294	-0,4%	-1,9%	4,4%
Demencia	20.822	6.622	14.200	-5,9%	-10,4%	-3,6%
Insuficiencia cardiaca	19.358	7.597	11.761	1,7%	2,8%	0,9%
Enfermedad de Alzheimer	15.571	4.515	11.056	6,4%	3,9%	7,4%
Covid-19 sospechoso	14.481	6.419	8.062	--	--	--
Enfermedad hipertensiva	14.271	4.694	9.577	20,4%	22,5%	19,4%
Enf. crónicas de las vías respiratorias inferiores	12.734	9.044	3.690	-7,8%	-8,7%	-5,4%
Diabetes mellitus	11.297	5.084	6.213	17,1%	17,4%	16,9%
Cáncer de colon	11.131	6.394	4.737	-3,6%	-5,4%	-1,1%
Neumonía	8.768	4.704	4.064	-6,6%	-2,7%	-10,6%
Cáncer de páncreas	7.427	3.824	3.603	1,6%	3,4%	-0,3%
Insuficiencia renal	7.351	3.342	4.009	1,7%	0,2%	3,0%

TABLA 3: Defunciones según la Causa de Muerte Año 2020.- Fuente Instituto Nacional de Estadística (INE): Nota de prensa publicada el 10 de noviembre de 2021)(18)

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la séptima causa de muerte en el año 2020 fue la enfermedad del Alzheimer y la quinta la demencia. Un gran número de estudios llevados a cabo en años anteriores, sostienen la gran importancia que tienen los factores nutricionales asociados a la demencia, y en concreto con la enfermedad de Alzheimer (EA), como factor de protección o por el contrario, como factor de riesgo en el inicio de la enfermedad y como elementos a tener en cuenta para ser capaces de modificar su curso. Por todo lo anteriormente comentado, es importante realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica de los últimos años sobre el Alzheimer, la relación con la dieta y nutrición en prevención y durante la patología. (18)

## **V. OBJETIVOS.**

El objetivo principal de este trabajo ha sido establecer, a través de la evidencia existente en la literatura científica entre enero de 2018 y marzo de 2022, la relación existente entre la enfermedad del Alzheimer y la nutrición, abordando la nutrición desde 3 puntos: como factor protector, como herramienta preventiva y como tratamiento durante la enfermedad.

Objetivos Secundarios:

- Conocer los nutrientes y componentes de la nutrición que pueden estar relacionados con la prevención de la enfermedad de Alzheimer.
- Conocer el poder protector de diferentes alimentos y nutrientes en la enfermedad de Alzheimer.
- Recopilar los tratamientos nutricionales aplicados a enfermos de Alzheimer y sus efectos
- Determinar la importancia de un equipo multidisciplinar y por lo tanto, del Dietista-Nutricionista para tratar el Alzheimer.
- Considerar la necesidad de nuevos estudios sobre el Alzheimer y los tratamientos no farmacológicos relacionados con la nutrición, patrones dietéticos y estilos de vida saludables

## **VI. METODOLOGÍA**

Para llevar a cabo este trabajo de fin de grado, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos, tales como PubMed, Scielo y Nutrición Hospitalaria. Por otro lado, se ha requerido el uso de páginas oficiales de organismos nivel internacional, la Organización mundial de la salud (OMS) y el Instituto nacional de estadística español (INE) para consultar los informes sobre diversos aspectos de la materia.

Las palabras clave utilizadas para la estrategia de búsqueda fueron “Alzheimer”, “Prevention”, “Nutrition” y “Diet” en la base de datos de PubMed, en Scielo y, en Nutrición Hospitalaria, se utilizaron las palabras clave “Nutrition” y “alzheimer” debido a que con los 4 primeras palabras clave, no se encontraban artículos.

En la base de datos PubMed se obtuvieron con la búsqueda 544 artículos que tras utilizar los criterios de inclusión y exclusión finalmente se redujeron a 54 artículos, para revisar título y resumen, los cuales al final se utilizaron para la revisión 22 artículos.

En la base de datos Scielo se obtuvieron con la búsqueda 22 artículos, uno de ellos, duplicado con respecto a la base de datos PubMed, tras utilizar los criterios de inclusión y exclusión se redujeron a 4 artículos para la revisión de título y resumen, los cuales al final se utilizaron para la revisión 3 artículos.

En la base de datos Nutrición Hospitalaria, se obtuvieron 9 resultados, los cuales ya se encontraban duplicados con respecto a las otras bases de datos.

Criterios de inclusión y exclusión:

<p>Criterios de Inclusión</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio Observacional</li> <li>- Revisión Sistemática</li> <li>- Metanálisis</li> <li>- Ensayo controlado aleatorizado</li> <li>- Ensayo Clínico controlado</li> <li>- Ensayo Clínico</li> <li>- Estudio Clínico</li> <li>- Revisión bibliográfica</li> <li>- Publicados entre enero de 2018 y marzo de 2022</li> <li>- Artículos en inglés y/o español</li> </ul>
<p>Criterios de Exclusión</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artículos duplicados en otras bases de datos.</li> <li>- Artículos con el texto completo no disponible y/o de pago.</li> <li>- Estudios y/o revisiones que exclusivamente experimentan en animales y no en humanos.</li> <li>- Artículos y estudios que tras revisión de título se excluyeron por no tratar sobre el tema en estudio.</li> </ul>

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión.

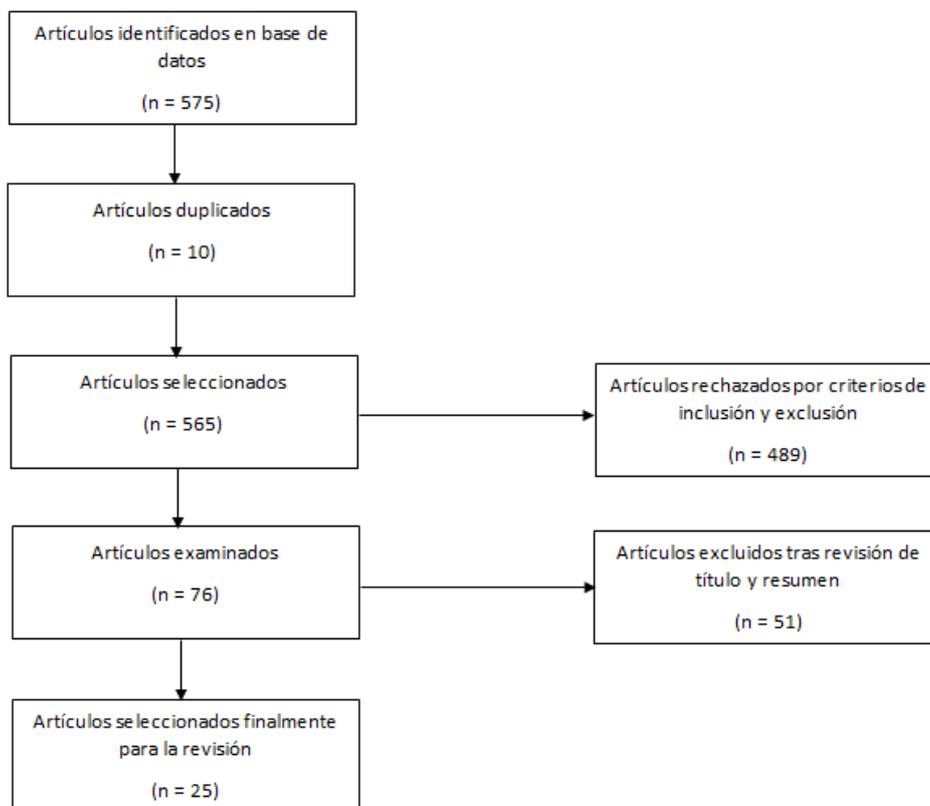


Figura 1. Diagrama de flujo con la estrategia de selección de los artículos en la bases de datos

Para calificar los niveles de evidencia y grados de recomendación de los estudios, se ha utilizado la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) como herramienta.

Nivel de evidencia	Interpretación
<b>1++</b>	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC o EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
<b>1+</b>	Meta-análisis bien realizados, RS de EC o EC bien realizados con pocos riesgo de sesgos
<b>1-</b>	Meta-análisis, RS de EC o EC con alto riesgo de sesgos
<b>2++</b>	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
<b>2+</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
<b>4</b>	Opinión de expertos

Tabla 4. Criterios de evaluación de la evidencia Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Imagen y tomada de (19)

Grados de recomendación	Interpretación
<b>A</b>	Al menos un meta-análisis, RS o EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
<b>B</b>	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
<b>C</b>	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
<b>D</b>	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Tabla 5. Criterios de evaluación del grado de recomendación Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Imagen y tomada de (19)

- **LIMITACIONES.**

Las limitaciones encontradas en la presente revisión, pueden resumirse en la existencia de artículos de pago encontrados en las bases de datos utilizadas. También las propias limitaciones de los estudios y ensayos de la revisión como por ejemplo pequeño tamaño de muestra, análisis estadístico, limitado tiempo de intervención, evidencias contradictorias... Gran diversidad en los niveles de evidencia y grado de recomendación encontrada en la búsqueda de los artículos, estudios, revisiones y ensayos en la presente revisión. Un número significativo de artículos y ensayos no son específicos de la enfermedad del Alzheimer, también engloba otros tipos de enfermedades neurodegenerativas.

## VII. RESULTADOS

AUTORES / FECHA DE PUBLICACIÓN	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	FINALIDAD DEL ESTUDIO	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Polito R, Di Meo I, Barbieri M, Daniele A, Paolisso G, Rizzo MR. 2020 (17)	Rol de la adiponectina en las enfermedades neurodegenerativas: Enfoque en la revisión de la nutrición.	Revisión bibliográfica	En la revisión de los estudios se pone de manifiesto la importancia de preservar la biodiversidad dentro del ecosistema microbiano, en términos de componentes y funciones a través de una alimentación adecuada. Es de fundamental importancia para promover condiciones de salud tanto física como mental, prevenir y/o tratar alguna enfermedad degenerativas.	Una alimentación saludable y un estilo de vida adecuado actúan sobre la microbiota intestinal. La microbiota intestinal a su vez influye en los efectos de la nutrición, así como en la evolución y pronóstico de las enfermedades neurodegenerativas, en un contexto cerebral influenciado por las adipoquinas producidas por el tejido adiposo	3	D
Moreira SC, Jansen AK, Silva FM. 2020 (10)	Intervenciones dietéticas y cognición de pacientes con enfermedad de Alzheimer: Una revisión sistemática de un ensayo controlado aleatorizado.	Revisión sistemática y metaanálisis	Evalua las intervenciones dietéticas en el rendimiento cognitivo en personas con EA.	El ácido graso omega-3 mostró efectos positivos a diferentes dosis. Fortasyn Connect pareció ser efectivo en las primeras etapas de la enfermedad. Los probióticos, el ginseng, el inositol y las fórmulas nutricionales especializadas parecieron tener un efecto positivo sobre la cognición.	1++	A
V. Gkotzamani s,D. Panagiotakos. 2020 (20)	Intervenciones dietéticas y cognición: Una revisión sistemática de los ensayos clínicos.	Revisión sistemática	Revisa y resume los hallazgos más recientes de los estudios clínicos que investigan el efecto de la suplementación dietética en el rendimiento cognitivo e identificar posibles intervenciones efectivas.	Ácidos grasos omega-3 y alimentos ricos en flavonoides, como los arándanos, tienen un papel protector significativo en el funcionamiento cognitivo, cuando se administra a personas en riesgo pero no con un diagnóstico clínico de demencia pero aún se necesita más investigación y validación.	2++	B
Orellana P, Valenzuela R, Valenzuela A, Morales G. 2018 (21)	Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenóico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora.	Artículo de revisión bibliográfica	Dilucidar el rol neuroprotector del ARA y del DHA analiza y discute acerca del rol del ARA y del DHA en la neuroprotección y en la neurodegeneración.	Indica que es necesario determinar la relación dosis-respuesta para el DHA en tratamientos en humanos con EA o EP, ya que el DHA podría ser una alternativa natural y complementaria al tratamiento farmacológico de estas patologías.	3	D

Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández Pérez C, Martín-Sánchez FJ. 2019 (22)	Efecto de la leche y otros productos lácteos sobre el riesgo de fragilidad, sarcopenia y disminución del rendimiento cognitivo en ancianos: Una revisión sistemática.	Revisión sistemática	Estudiar la asociación entre la ingesta de productos lácteos y el deterioro cognitivo o la demencia. Estos estudios involucraron a 22.718 adultos mayores.	La atención a la composición dietética general parece ser un enfoque más útil para la prevención y el manejo del riesgo de EA. Se necesitan futuros ensayos de intervención a largo plazo, con una evaluación detallada de la ingesta de lácteos, el contenido de grasa y los dominios cognitivos varias veces durante el periodo de seguimiento.	2++	B
Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levalahti E, Helisalmi S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Julua A, Laatikainen T, Lehtisalo J, Lindström J, Paajanen T, Pajala S, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. 2018 (23)	Efecto del genotipo de apolipoproteína E en el cambio cognitivo durante una intervención de estilo de vida multidominio: Un análisis de subgrupos de un ensayo clínico aleatorizado.	Ensayo clínico aleatorizado	Examina si el alelo APOE ε 4 de la apolipoproteína E modifica los beneficios cognitivos significativos de una intervención del estilo de vida multidominio (dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y manejo del riesgo vascular).	Los cambios saludables en el estilo de vida pueden ser beneficiosos para personas mayores en riesgo incluso en presencia de susceptibilidad genética a la demencia relacionada con APOE. Se debe investigar más a fondo si tales beneficios son más pronunciados en los portadores de APOE ε4 en comparación con los no portadores. Los hallazgos también enfatizan la importancia de las estrategias de prevención temprana que se dirigen a múltiples factores de riesgo modificables simultáneamente.	2++	B
Gutierrez L, Folch A, Rojas M, Cantero JL, Atienza M, Folch J, Camins A, Ruiz A, Papandreou C, Bulló M. 2021 (24)	Efectos de la nutrición en la función cognitiva en adultos con o sin deterioro cognitivo: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios.	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios	Revisa exhaustivamente la evidencia de los ECAs más recientes que evalúan el impacto de las intervenciones dietéticas, basadas en alimentos y en suplementos de alimentos sobre la función cognitiva.	Confirma el papel beneficioso de la dieta mediterránea, los alimentos vegetales y suplementos ricos en proteínas, algunos aminoácidos y minerales, los polifenoles y la combinación de ellos, así como otro tipo de suplementos dietéticos. Además, apoya la necesidad de más investigación, especialmente en términos de vitaminas y PUFA.	1+	A
Randi J, Tangvik, Frøydis K, Bruvik, Jorunn Drageset, Kristin Kyte, Irene Hunskår, 2021 (12)	Efectos de los suplementos nutricionales orales en personas con demencia: Una revisión sistemática.	Revisión sistemática	Revisa los efectos de la nutrición oral y suplementos nutricionales(ONS) sobre la ingesta, estado nutricional y los resultados cognitivos y físicos en personas mayores con demencia.	Los suplementos nutricionales (ONS) aumenta la ingesta de energía y proteínas y mejora el estado nutricional en personas con demencia; sin embargo, se necesitan ECA con períodos de intervención más prolongados para investigar el impacto en la capacidad cognitiva y resultados funcionales.	1+	A
Borders JC, Blanke S, Johnson S, Gilmore-Bykovskiy A, Rogus-Pulia N. 2020 (11)	Eficacia de las intervenciones a la hora de comer para la desnutrición y la ingesta oral en personas con demencia: Una revisión sistemática.	Revisión sistemática	Evaluó la eficacia de las intervenciones a la hora de comer para mejorar la desnutrición o la ingesta oral en personas específicamente con Alzheimer y demencias relacionadas.	Se encontró evidencia moderada que sugiere la eficacia de la administración de suplementos orales para mejorar los resultados nutricionales, aunque se requieren estudios futuros para comprender mejor la dosis óptima, la duración de la administración de suplementos y los modificadores del efecto sobre los subtipos y la gravedad de la demencia.	2++	B

Santos Tamires Barbosa Nascimento dos, Fonseca Lineu Corrêa, Tedrus Glória Maria de Almeida Souza, Bernardi Julia Laura 2018 (13)	Enfermedad de Alzheimer: Estado nutricional y sus relaciones con los aspectos cognitivos y la gravedad de la enfermedad.	Estudio transversal, prospectivo y observacional	El estudio trata de valorar la asociación entre el estado nutricional y los aspectos cognitivos y clínicos en personas con EA leve, moderada y grave.	Los ancianos con EA son más sedentarios, presentan mayor riesgo de desnutrición, menor peso e IMC, reducción de masa libre de grasa (MLG) y aumento masa grasa (MG). Se observó un deterioro progresivo de los indicadores nutricionales a medida que avanzaba la enfermedad y una peor relación entre las variables nutricionales y el rendimiento cognitivo.	2+	C
Liu X, Dhana K, Furtado JD, Agarwal P, Aggarwal NT, Tangney C, Laranjo N, Carey V, Barnes LL, Sacks FM. 2021 (9)	Una mayor circulación de $\alpha$ -caroteno se asoció con una mejor función cognitiva: una evaluación entre los participantes del ensayo MIND.	Ensayo controlado aleatorio	Examina la asociación entre los nutrientes del plasma y la cognición en una población en riesgo de deterioro cognitivo con una dieta subóptima y examina los efectos de la dieta MIND para prevenir el deterioro cognitivo.	Los niveles altos de $\alpha$ -caroteno en plasma se asociaron con puntajes más altos para la cognición global y la memoria episódica y semántica. La luteína y la zeaxantina (combinadas) se asociaron positivamente con mejores puntajes para la memoria semántica. Un patrón dietético que presentaba un mayor consumo de vegetales que no fueran vegetales de hojas verdes y frutas correspondía a un alto contenido de $\alpha$ -caroteno en la sangre y se asoció con puntajes cognitivos más altos. El uso de los niveles de nutrientes en la sangre como marcadores objetivos podría caracterizar los patrones dietéticos de las personas, lo que podría facilitar una intervención dietética específica para prevenir el deterioro cognitivo.	2++	B
Vinciguerra, F., Graziano, M., Hagnäs, M., Frittitta, L. y Tumminia, A. 2020 (8)	Influencia de las dietas mediterránea y cetogénica en el estado cognitivo y el deterioro: una revisión narrativa.	Revisión bibliográfica	Revisa actualizando estudios de los últimos 20 años (2000-2020) sobre la relación entre el MedDi (dieta mediterránea/KD( dieta cetogénica) y la prevalencia de deterioro cognitivo relacionado con EA.	La literatura científica actual no proporciona conclusiones exhaustivas sobre el impacto de cualquier patrón dietético como MedDi y KD en trastornos neurodegenerativos como la EA, se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para determinar hasta qué punto un determinado patrón dietético puede prevenir la EA o retrasar su progresión.	3	D
Elaborado por el GRUPO ESTATAL DE DEMENCIAS impulsado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019 (16)	Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023).	Informe técnico	Pretende afrontar el reto social y sanitario del alzheimer y otras demencias para lograr una sociedad sensibilizada, donde las personas con la enfermedad y sus familiares cuidadores alcancen mayores cotas de participación y calidad de vida, y reciban la atención y el apoyo global que necesitan para vivir con dignidad, respeto, autonomía e igualdad.	Diseñar políticas de promoción de un envejecimiento activo y saludable. Mejorar el diagnóstico precoz. Fomentar la investigación sobre las causas, la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.	1++	A

<p>Liu X, Morris MC, Dhana K, Ventrelle J, Johnson K, Bishop L, Hollings CS, Boulin A, Laranjo N, Stubbs BJ, Reilly X, Carey VJ, Wang Y, Furtado JD, Marcovina SM, Tangney C, Aggarwal NT, Arfanakis K, Sacks FM, Barnes LL. 2021 (14)</p>	<p>Estudio Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND): justificación, diseño y características de referencia de un ensayo controlado aleatorio de la dieta MIND sobre el deterioro cognitivo.</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio.</p>	<p>Examina los efectos de la dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) en la función cognitiva en 604 personas con riesgo de Alzheimer.</p>	<p>La evidencia epidemiológica emergente sobre los patrones dietéticos sugiere que varias dietas, incluido el patrón dietético mediterráneo, la dieta DASH, la dieta MIND y la dieta nórdica, son todas preventivas del deterioro cognitivo. Los hallazgos de los estudios observacionales deben verificarse mediante ensayos controlados aleatorios, que se consideran el estándar de oro para establecer la relación causal entre la dieta y la demencia.</p>	<p>2++</p>	<p>B</p>
<p>Anna Rosenberg, Tiia Ngandu, Minna Rusanen, Riitta Antikainen, Lars Bäckman, Satu Havulinna, Tuomo Hänninen, Tiina Laatikainen, Jenni Lehtisalo, Esko Levälahti, Jaana Lindström, Teemu Paajanen et al. 2018 (26)</p>	<p>La intervención de estilo de vida multidominio beneficia a una gran población de ancianos en riesgo de deterioro cognitivo y demencia, independientemente de las características iniciales: el ensayo FINGER.</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio</p>	<p>Este ensayo pretende analizar si las características sociodemográficas, el estado socioeconómico, el rendimiento cognitivo o el nivel de riesgo cardiovascular al inicio modifican los efectos de una intervención de estilo de vida multidominio sobre la cognición.</p>	<p>Se ha demostrado que la dirección de la asociación de varios factores de riesgo vasculares y metabólicos con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia varía a lo largo de la vida. Sin embargo, esto debe explorarse más a fondo en ensayos y metanálisis más amplios para garantizar un poder estadístico suficiente.</p>	<p>2++</p>	<p>B</p>
<p>Maccioni RB, Calfio C, González A, Lüttges V. 2022 (27)</p>	<p>Nuevos compuestos nutraceuticos en la prevención del Alzheimer.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Búsqueda y revisión de compuestos bioactivos o nutraceuticos relevantes relacionados con la prevención de la EA.</p>	<p>Los enfoques monodiana actuales no son suficientes para el tratamiento adecuado de los pacientes con EA. En ese sentido, los nutraceuticos son actualmente una opción valiosa, ya que pueden influir en más de un objetivo relacionado con el desarrollo/aparición de la EA. Pueden modular varios factores relacionados con la EA, incluida la modulación del microbioma intestinal y, en consecuencia, la bioquímica del sistema nervioso central (SNC), las propiedades antiagregantes de Aβ y tau.</p>	<p>1+</p>	<p>B</p>
<p>Morris MC, Wang Y, Barnes LL, Bennett DA, Dawson-Hughes B, Booth SL. 2018 (5)</p>	<p>Nutrientes y bioactivos en vegetales de hojas verdes y deterioro cognitivo: Estudio prospectivo.</p>	<p>Estudio prospectivo de cohorte abierto</p>	<p>Investigan las relaciones individuales con el deterioro cognitivo de los nutrientes primarios y los bioactivos en los vegetales de hoja verde, incluida la vitamina K (filoquinona), la luteína, el β-caroteno, el nitrato, el ácido fólico, el kaempferol y α-tocoferol.</p>	<p>El consumo de aproximadamente una porción por día de verduras de hoja verde y alimentos ricos en filoquinona, luteína, nitrato, folato, α-tocoferol y kaempferol puede ayudar a retrasar el deterioro cognitivo con el envejecimiento.</p>	<p>2+</p>	<p>C</p>

Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, Barbagallo M. 2021 (3)	Nutrición, actividad física y otros factores del estilo de vida en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia.	Revisión bibliográfica	Revisan la evidencia de los efectos de los patrones dietéticos y no dietéticos (actividad física, sueño, socialización) en el deterioro de la función cognitiva y demencia.	Las enfermedades complejas (como el EA) provienen de la combinación de una serie de factores a lo largo del tiempo y, en consecuencia, es lógico prever que las medidas preventivas deban combinarse de manera similar. Debe aprenderse de la evidencia acumulada que el diseño de futuros estudios debe ser multicomponente desde el punto de vista nutricional (combinaciones de alimentos y nutrientes) junto con otros aspectos del estilo de vida.	3	D
Norwitz, NG, Saif, N., Ariza, IE e Isaacson, RS 2021 (28)	Nutrición de precisión para la prevención del Alzheimer en portadores de ApoE4.	Revisión bibliográfica de estudios de observación y ECA	En esta revisión pretenden discutir el futuro de la nutrición de precisión para la prevención de la EA en portadores de ApoE4. Considerado el problema desde un ángulo más amplio que podría informar futuros ensayos clínicos para la prevención de la EA en personas con alto riesgo genético.	Este estudio demuestra que el acto de revelar el estado de portador de ApoE4 puede afectar positivamente el cambio de comportamiento, lo cual es fundamental para el éxito de la reducción del riesgo de EA. Dicho esto, los pacientes no requieren conocer su ApoE para implementar las opciones dietéticas o de suplementos.	3	D
Veurink, G., Perry, G. y Singh, SK 2020 (29)	Papel de los antioxidantes y una dieta rica en nutrientes en la enfermedad de Alzheimer.	Revisión bibliográfica	Revisa los estudios que se centran en los tratamientos nutricionales, nutracéuticos y antioxidantes de la EA.	Al considerar la naturaleza multifactorial de la EA, puede sugerir que la EA, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas puede tener un vínculo común. Así, el ataque conjunto al organismo por la acidosis metabólica y el estrés oxidativo puede requerir una normalización del pH extracelular e intracelular con la suplementación simultánea de una combinación de antioxidantes a dosis personalizadas suficientemente altas y una dieta rica en nutrientes y baja en carbohidratos.	3	D
Wlodarek D. 2019 (30)	Papel de las dietas cetogénicas en las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson).	Revisión bibliográfica de artículos de investigación originales, metanálisis y revisiones sistemáticas	Evalúa la efectividad de las dietas cetogénicas en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.	Los resultados disponibles de proyectos de investigación relacionados con el uso de KD y cuerpos cetónicos en enfermedades neurodegenerativas son bastante prometedores, Se necesitan más estudios, especialmente para la investigación de los efectos de la KD a largo plazo sobre los síntomas y el curso de las enfermedades neurodegenerativas.	3	D
Lee, J., Fu, Z., Chung, M., Jang, DJ y Lee, HJ 2018 (31)	Papel de la leche y la ingesta de productos lácteos en la función cognitiva en adultos mayores: una revisión sistemática y metanálisis.	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática para examinar los efectos de niveles variables de ingesta de leche sola o en combinación con otros productos lácteos sobre los resultados de la función y los trastornos cognitivos en adultos.	La evidencia existente (principalmente observacional) es demasiado pobre para sacar una conclusión firme sobre el efecto de la leche o la ingesta de productos lácteos sobre el riesgo de deterioro o trastornos cognitivos en adultos.	1++	A

<p>Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. 2019 (32)</p>	<p>Las dietas mediterráneas, los enfoques dietéticos para detener la hipertensión (DASH) y la intervención mediterránea-DASH para el retraso neurodegenerativo (MIND) están asociadas con un menor deterioro cognitivo y una Menor riesgo de enfermedad de Alzheimer: Una revisión.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Resume, evalúa y compara toda la evidencia observacional y de ensayos existente publicada hasta el 27 de marzo de 2019 para las dietas mediterránea, DASH y MIND y sus componentes dietéticos en relación con el deterioro cognitivo, la demencia y AD.</p>	<p>Una mayor adherencia a las dietas mediterránea, DASH o MIND se asocia con un menor deterioro cognitivo y un menor riesgo de EA, como lo demuestran 10 de 14 estudios transversales, 1 estudio de casos y controles, 21 de 33 estudios longitudinales, y 4 de 6 artículos sobre estudios de intervención.</p>	<p>1+</p>	<p>A</p>
<p>Grodzicki, W. y Dziendzikowska, K. 2020 (15)</p>	<p>El papel de compuestos bioactivos seleccionados en la prevención de la enfermedad de Alzheimer.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Revisar y reunir evidencia que apoya el efecto neuroprotector de las sustancias bioactivas.</p>	<p>Debido a sus efectos beneficiosos, los compuestos bioactivos de los alimentos pueden constituir una parte importante de la prevención y el tratamiento de la EA. Sin embargo, todavía no hay datos suficientes sobre sus dosis óptimas, biodisponibilidad, diferencias entre formas químicas y posibles interacciones con otros componentes de la dieta.</p>	<p>3</p>	<p>D</p>
<p>Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kregiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, Lucarini M, Santini A, Souto EB, Novellino E, Antolak H, Azzini E, Setzer WN, Martins N. 2019 (33)</p>	<p>El potencial terapéutico de Apigenina.</p>	<p>Revisión bibliográfica.</p>	<p>Esta revisión se centra principalmente en los efectos promotores de la salud de la apigenina, en particular a través de la investigación in vivo.</p>	<p>La apigenina reduce la hiperexcitabilidad neuronal y la apoptosis e inhibe la activación de las citoquinas y la producción de NO, lo que protege a las neuronas de la enfermedad de Alzheimer del estrés inducido por la inflamación y la retracción de las neuritas. Además, la aplicación de M. chamomilla su extracto etanólico podría tener efectos beneficiosos en el tratamiento del deterioro cognitivo de pacientes con enfermedad de Alzheimer y trastornos generales del comportamiento.</p>	<p>3</p>	<p>D</p>
<p>Ivanski, Flávia, Nascimento, Lizziane de Paula, Fermino, Bárbara Luísa, Sartori Bonini, Juliana, Nunes da Silva, Weber Cláudio Francisco, Silva Valério, Juliana Maria, Fabbri, Roberta, Bosetto, Anne Karine, &amp; de Gregório, Elizama 2018 (25)</p>	<p>Evaluación nutricional de pacientes geriátricos con enfermedad de Alzheimer en el sur de Brasil: Estudio de casos y controles.</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>El objetivo del presente estudio es evaluar el estado nutricional de pacientes con enfermedad de Alzheimer mediante la comparación con un grupo control, vía Mini Nutritional Assessment.</p>	<p>La evaluación nutricional en la EA ha demostrado ser de gran importancia para realizar intervenciones efectivas encaminadas a preservar o recuperar el estado nutricional en la tercera edad y s resultados del presente estudio refuerzan las hipótesis de que la MNA puede ser utilizada como un instrumento adecuado para evaluar el estado nutricional de los ancianos, identificando el riesgo de desnutrición.</p>	<p>2+</p>	<p>C</p>

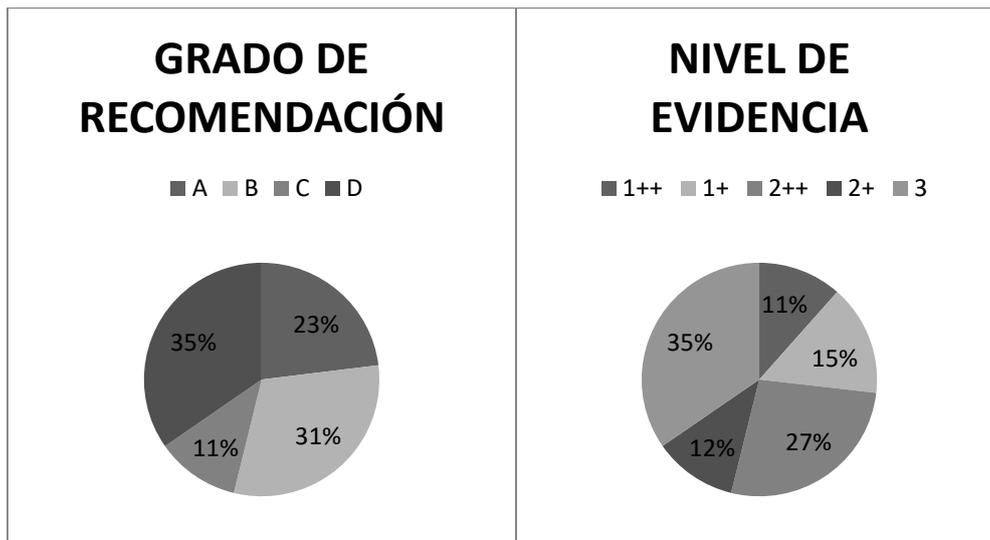


Figura 2. Gráficos grado de recomendación y nivel de evidencia encontrada en la presente revisión.

Con respecto a los resultados proporcionados por los estudios y tras la búsqueda y revisión en bases de datos, para el nivel de evidencia y el grado de recomendación se ha utilizado la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) como herramienta. Su principal objetivo es reducir la variabilidad de la práctica y mejorar los resultados relevantes para los pacientes. (19)

El grado de recomendación de los estudios encontrados y en cuanto a su literatura científica se compone principalmente de un bajo grado de recomendación (D), con un 35% del total de los artículos, correspondientes principalmente a revisiones bibliográficas. A continuación, el grado de recomendación (B), con un 31%, corresponde generalmente a revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados; seguidamente, el grado de recomendación más elevado (A) con un 23% del total de los artículos, es el grado de recomendación más elevado y fiable, correspondiendo a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis. Finalmente, en menor porcentaje encontramos el grado de recomendación (C) con un 11%, correspondiente a estudios de casos y controles, transversal y cohortes.

En cuanto al nivel de evidencia se compone mayoritariamente con un 35% del total de los artículos corresponde a un bajo nivel de evidencia (3) y, al igual que el grado de recomendación (D), corresponde a revisiones bibliográficas. A continuación, se encuentra el nivel de evidencia 2++ correspondiente a ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas con un 27%, seguidamente del nivel de evidencia 1+ con un 15% corresponde a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados; le sigue el nivel de evidencia 2+ con un 12% del total de los artículos, encontrándose en este nivel estudios de casos y controles, transversal y cohortes, y, para concluir, el nivel más alto de evidencia 1++, con un 11%, corresponde a revisiones sistemáticas y metaanálisis.

#### a. Desnutrición y estado nutricional

En la presente revisión encontramos artículos (12, 13 y 25) que hablan de la importancia y prevalencia que tiene la desnutrición en la enfermedad del Alzheimer (EA) y en otras demencias, exponiendo los problemas relacionados con la nutrición. En las primeras etapas de la enfermedad con la preparación y planificación de las ingestas, y a medida que avanza la enfermedad aumenta la dificultad para comer y beber, la presencia de disfagia, los pacientes presentan un porcentaje significativo (entre un 13% a un 57%) unido a pérdidas sensoriales de apetito y habilidades para comer, además de la dificultad para comunicar cualquier tipo de problema, tal y como puede ser dolor, náuseas, cansancio, etc. En consecuencia, las personas con EA u otro tipo de demencia, en general, presentan mayor riesgo de desnutrición por la pérdida de peso, Sarcopenia y

fragilidad. La desnutrición es un estado prevalente en EA y enfermedades neurodegenerativas resultante de problemas en la absorción de nutrientes o en la falta de ingesta con la consecuencia de alteración de la composición corporal y la masa celular de los pacientes, resultando posteriormente en la disminución o pérdida de la función física y mental. La desnutrición aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, debido a que acelera la posible progresión de la demencia por la falta de macronutrientes y micronutrientes, como las vitaminas tipo B, ácido fólico, vitaminas liposolubles, entre otros. Por lo tanto, está relacionado significativamente con el deterioro cognitivo y el agravamiento de las deficiencias existentes. La sarcopenia, con pérdida de masa muscular, conduce al aumento del deterioro cognitivo, funcional y a la fragilidad, asociado con un aumento de dependencia de los pacientes. (12)

El estudio (13) relaciona el estado nutricional con los aspectos cognitivos observándose peores resultados cognitivos en ancianos con demencia y pérdida progresiva de masa magra; por lo que un correcto estado nutricional y una actividad física regular se asocian positivamente con la prevención de enfermedades y una mayor capacidad cognitiva. También se observa que en las diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer, en mayor grado la etapa más avanzada, hay un aumento del riesgo de desnutrición llegando a rondar el 50% de los pacientes (25) y un mayor deterioro cognitivo conforme avanza la enfermedad. (13)

#### **b. Lípidos y Enfermedad de Alzheimer**

En la presente revisión, los artículos (5, 14, 15, 20, 24, 27) destacan y ponen a estudio los siguientes nutrientes que intervienen en la prevención de la enfermedad del Alzheimer. Los ácidos grasos omega 3 (DHA, EPA y DPA), presentes principalmente en pescados y mariscos (especialmente en pescados grasos de agua fría), en nueces, semillas y en aceites de plantas, son unos de los estudiados y con más evidencias con respecto a la prevención del deterioro cognitivo, debido su acción neuroprotectora, antiinflamatoria, antiapoptótica y antioxidante, especialmente el DHA (ácido graso omega 3 más abundante en comparación con los otros dos, la cantidad en el cerebro es mucho mayor), uno de los mecanismos que se ha observado en modelos de ratones con resultados significativos a los 3 meses y el efecto fue aún más fuerte después de 9 meses del tratamiento con ácido docosahexaenoico (DHA) ya que disminuye la acumulación de los niveles de beta amiloide 42 y la proteína tau, componente principal de las placas amiloides y responsable de la muerte neuronal, la progresión irreversible de la enfermedad y el aumento de enzimas antioxidantes evitando el posible efecto oxidativo en la corteza cerebral. Es necesario destacar la necesidad de estudios posteriores en modelos humanos. El DHA también ejerce su función neuroprotectora a través del aumento de síntesis de neuroprotectina D1 y del factor neurotrófico derivado del cerebro, los cuales impiden el daño en las neuronas y su posterior muerte neuronal y participan activamente en la neurogénesis. La acción antiinflamatoria se debe a que el DHA compite con el ARA, el cual es un precursor de las prostaglandinas, al incrustarse en la membrana celular. Debido a ello, reduce la síntesis de este tipo de eicosanoides y puede disminuir la inflamación cerebral, la cual aumenta el riesgo de padecer la enfermedad, (10, 15), y además expresa la producción de un aumento en la expresión de factor neurotrófico que interviene en la prevención del Alzheimer y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas de aparición temprana, con la conclusión final de la importancia que puede tener el DHA y el ARA como una alternativa natural, siempre y cuando sea complementaria al tratamiento farmacológico indicado por el médico especialista en este tipo de patologías, dado que se ha demostrado que puede ser un gran aliado en la prevención del deterioro cognitivo por envejecimiento cerebral prematuro y demencias asociadas. (Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenoico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora)

Por otro lado, la revisión (24) llevó a estudio la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) omega 3, DHA Y EPA, en total 1680 fueron los participantes del estudio MAPT con edad superior a los 70 años y que documentaron problemas significativos de memoria fueron suplementados con PUFA (800 mg/día de DHA y menos de 225 mg/día de EPA) no tuvieron una mejora significativa en los resultados cognitivos en comparación con los suplementados con placebo.

En el estudio (20) se ponen de manifiesto los resultados con la suplementación de ácidos grasos omega 3 en pacientes con deterioro cognitivo leve si informan mejoras significativas con el grupo control. En cambio, en pacientes con demencia severa no se demostró mejora en la función cognitiva con respecto al grupo control suplementado con placebo.

También se encuentran presentes en la revisión la suplementación combinada con PUFA, polifenoles y vitaminas, con una acción sinérgica que ejerce efectos beneficiosos en varios campos de la función cognitiva. Sin embargo, este efecto beneficioso no se observó en todos los estudios revisados. (24)

Las vitaminas liposolubles también se consideran una posible estrategia para la prevención de EA. La vitamina D, considerada neuroprotectora, se puede encontrar en pescados y por la luz solar en la radiación ultravioleta. Posee propiedades antiinflamatorias y por la estimulación de la fagocitosis, una mayor eliminación de beta amiloide, no solo inhibe la acumulación de la beta amiloide, sino que además interviene en su producción e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e interleucina-6 en la microglía. Por último, la vitamina D también interviene en el metabolismo y homeostasis del calcio, que se ve alterado normalmente en el Alzheimer y las enfermedades neurodegenerativas. El estudio (34) demostró que las personas con una concentración en sangre normal de vitamina D presentaban una menor tasa de deterioro cognitivo y un riesgo tres veces menor de padecer EA con respecto a las que presentaban niveles bajos de vitamina D en sangre y, por lo tanto, una deficiencia de este nutriente. (15)

Con respecto a la vitamina K (filoquinona) el estudio (5) indica que puede ayudar a retrasar el deterioro cognitivo y la aparición de enfermedades relacionadas con el consumo diario de una ración de verduras de hoja verde ricas en filoquinona (vitamina K) que además posee folato, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), luteína, nitrato, y kaempferol y, debido a sus acciones neuroprotectoras reduce la oxidación de fosfolípidos en glóbulos rojos, posee efectos antioxidantes y disminuyen la neuroinflamación, también destaca el papel del folato inhibiendo la fosforilación de la proteína tau y los niveles de proteína beta amiloide. Debemos destacar que la luteína combinada con la zeaxantina en un patrón dietético con un consumo alto en frutas y en vegetales que no fueran de hojas verdes se asoció con puntajes cognitivos más altos junto a una mejora en la memoria semántica y episódica relacionado con niveles altos de alfa caroteno. (9)

La vitamina E también se ha revisado en el posible papel en la prevención del Alzheimer, en la revisión (15) se detallan los efectos antiinflamatorios y antioxidantes en el tejido cerebral, reduciendo la oxidación de lípidos, protegiendo la membrana celular y al ADN del efecto de los radicales libres, y además interviene en evitar la disminución de las enzimas catalasa y glutatión característica del EA. Recogiendo los resultados de los estudios presentes en la revisión se ha observado que la vitamina E en niveles bajos se relaciona con mayor riesgo de desarrollar Alzheimer y otros tipos de demencia en comparación con niveles correctos de vitamina E séricos. Además, la suplementación con nueces demostró una mejoría de la memoria y los resultados cognitivos en personas mayores con riesgo de padecer Alzheimer y una suplementación con alfa tocoferol (vitamina E) dio como resultado tras una intervención de dos años un retraso de 6 meses aproximadamente del desarrollo de Alzheimer.

### **c. Polifenoles.**

En los artículos y estudios de la presente revisión que habla de los polifenoles encontramos como fuentes de los mismos la curcumina, menta verde, arándanos, cerezas, uvas concord, flavanoles de cacao, Aronia melanocarpa, soja fermentada con *Lactobacillus plantarum* C29. En la revisión (20) se han observado efectos beneficiosos en la función cognitiva tras la suplementación con polifenoles, indicando la limitación que tiene el estudio debido a la baja cantidad de muestra utilizada en el estudio.

En la revisión de ECAs (24) si se han demostrado efectos beneficiosos en enfermedades neurodegenerativas en la cognición y memoria pero se le atribuye a los efectos antiinflamatorios y

antioxidantes que poseen los polifenoles. Otro estudio realizado en 2016 con extracto de cereza no demostró efectos beneficiosos significativos.

En la revisión (26) se llevó a estudio el uso de la apigenina, un polifenol del grupo de los flavonoides, con efectos conocidos antioxidantes, antiinflamatorios y antimutagénicos. La apigenina se encuentra glicosilada en gran variedad de frutas, bebidas vegetales, hierbas y vegetales. Tras observar los resultados obtenidos en diferentes estudios que relacionan la apigenina con la enfermedad de Alzheimer, debido a los efectos anteriormente comentados, se demostró que la apigenina protege a las neuronas del estrés inducido por la inflamación. Además, la aplicación del extracto etanólico de manzanilla (*Matricaria chamomilla*) podría generar efectos beneficiosos del deterioro cognitivo y su tratamiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia. Por lo tanto cabe destacar la necesidad de futuras investigaciones y ensayos clínicos (33)

#### **d. Probióticos y prebióticos.**

Los probióticos, principalmente *Lactobacilos* y *bifidobacterias*, son considerados alimentos funcionales y pueden ser importantes en el tratamiento y prevención de EA y enfermedades neurodegenerativas. Esto se debe a que la microbiota intestinal, en especial las bacterias probióticas, fermentan y producen ácidos grasos de cadena corta, triptófano, e.t.c, que pueden modular de forma indirecta la función del sistema nervioso central, debido a la comunicación entre intestino y cerebro que parte del eje ampliamente estudiado intestino-cerebro. Por lo tanto, mantener la salud en el ecosistema microbiano a través de una correcta alimentación es de vital importancia para la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. (17) También tienen capacidad para modular el sistema inmunitario, con efectos como la disminución de citoquinas proinflamatorias (27) y, actualmente, se encuentran importantes evidencias científicas que demuestran la comunicación entre el tejido adiposo y el sistema nervioso central, además de los otros dos anteriormente comentados (sistema inmunitario y microbiota intestinal), reflejando la importancia de una correcta alimentación mediando la capacidad de actuar sobre gran cantidad de mediadores inflamatorios situados en el tejido adiposo, entre ellos, la adiponectina. La adiponectina se ha relacionado con diversas funciones a nivel cerebral, como la plasticidad en sinapsis, excitabilidad neuronal, con el resultado de reducir la proteína Beta amiloide con efecto neuroprotector, niveles séricos de adiponectina disminuidos, son asociados con una peor función cognitiva. Por lo tanto, hay una asociación positiva significativa entre los niveles más altos de adiponectina sérica y una mejor función cognitiva. Lo que representa, cuando es bajo, un marcador sérico temprano de deterioro cognitivo. Es importante mantener una correcta nutrición, junto a un estilo de vida saludable ya que se han demostrado los efectos en la microbiota intestinal como en la expresión de Adiponectina. Se recomienda en la revisión nuevos enfoques dirigidos a los niveles séricos de adiponectina y el mantenimiento de la microbiota intestinal como una potencial terapia en prevención de enfermedades neurodegenerativas.(17) Cabe destacar la necesidad de ensayos, revisiones sistemáticas y metaanálisis en el futuro con niveles de evidencia y grados recomendación mayor que la anterior revisión bibliográfica

El uso de la suplementación con probióticos ha sido ampliamente comprobado. El estudio (10) analizó la suplementación de leche fermentada con cuatro cepas de probióticos (*B. Bifidum*, *L. Acidophilus*, *L. Casei*. y *L. Fermentum*) y placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer en sus fases más avanzadas. Con respecto al grupo suplementado con probióticos se observó una mejora significativa tras 12 meses de intervención en el MMSE (anexo III). El estudio, a su vez, especifica que los mecanismos que realizan este beneficio necesitan aún aclaración con ensayos posteriores para poder confirmar este posible efecto terapéutico y observar los mecanismos por los cuales el uso de probióticos pueda interferir de forma beneficiosa en el proceso neurodegenerativo de la EA. Para el uso de prebióticos se utilizó una suplementación de Inositol, dando como resultado un mejor rendimiento en los pacientes con EA. El resultado favorable cognitivamente se observó en los dominios de orientación y lenguaje; sin embargo, fue solo un pequeño ensayo con muestra heterogénea en relación con la fase de demencia, tiempos de

diagnóstico y nivel educativo. Además de ser un número bajo de muestra, es necesario una mayor cantidad de estudios que puedan corroborar la suplementación con Inositol como un posible beneficio en el EA.

Uno de los prebióticos más utilizado y más estudiado es el fructooligosacárido (FOS) y el xilooligosacárido (XOS). En la revisión (27), el FOS componente en alimentos de origen vegetal, es sustrato principalmente de las bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Los efectos observados principalmente en ratones fueron el aumento de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1); este efecto influye en la disminución de la resistencia de insulina en el nivel de sistema nervioso central, por lo que disminuye la muerte celular neuronal a consecuencia de la resistencia a la insulina y del metabolismo alterado de la glucosa que se puede observar en la EA. La suplementación con FOS también influye en la neuroplasticidad, disminuyendo significativamente la proteína C reactiva (CRP) y el TNF- $\alpha$ .

Por otro lado, el XOS, también muy abundante en alimentos de origen vegetal, es considerado un gran candidato para prevenir el deterioro cognitivo debido a sus propiedades antiinflamatorias observadas en la disminución de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 beta y citocina inmunosupresora IL-10.

En modelos animales, en la revisión (20) se utilizó DW2009, una soja fermentada con C29 *Lactobacillus plantarum*, que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios y una mejora cognitiva debido a los efectos que ejerce en la microbiota intestinal, un mecanismo muy importante debido a la creciente evidencia científica que relaciona un correcto estado de la flora intestinal con la prevención de múltiples enfermedades, entre ellas, las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Los resultados son prometedores pero, al igual que los otros estudios relacionados con suplementación con probióticos, especifica que es necesario estudios y ensayos posteriores que validen y apoyan estos resultados.

Con respecto a la suplementación con varios micronutrientes, en la revisión (10), se observaron resultados positivos con respecto al rendimiento cognitivo en pacientes con una reducción del estrés oxidativo y de producción de la beta amiloide 42 y de la fosforilación de la proteína TAU, en modelos in vitro y modelos animales, la fórmula de la suplementación contiene vitamina B12,  $\alpha$ -tocoferol, S-adenosil metionina, ácido fólico, acetil L carnitina y N-acetil cisteína, también indica las limitaciones del estudio y las posibles fallas metodológica, por lo que los resultados han de ser interpretados con precaución y cautela.

#### **e. Suplementación con proteína y aminoácidos y Vitaminas del grupo B.**

La suplementación con proteínas y aminoácidos resultó con una mejoría en la función cognitiva al evaluar el efecto del péptido metionina-lisina-prolina, beta alanina y péptido de suero. Los resultados fueron en mayor medida en la semana 6 de suplementación que al final del estudio en la semana 12, otros estudios con suplementación de L-homoarginina y un tripéptido láctico (valina-prolina-prolina), no resultaron con ningún efecto beneficioso y por último destaca la mejora de la cognición en sujetos portadores del alelo de riesgo APOE 4 y no en el resto de la población, por lo que son necesarias más intervenciones nutricionales posteriormente para evaluar estos efectos. (24) En la presente revisión también se evaluó el efecto de vitaminas del grupo B, con los resultados positivos de la suplementación conjunta de vitamina B12 y ácido fólico, además de una mejoría significativa de la cognición con la suplementación con vitamina B9 y B12, la combinación de vitamina B12 tanto con ácido fólico o vitamina B9 es superior los efectos en la cognición con respecto a la suplementación únicamente con vitamina B12.

#### **f. Nutraceuticos.**

En el campo de los nutraceuticos como factor preventivo en el Alzheimer de naturaleza lipídica cabe destacar la Palmitoiletanolamida (PEA) por sus efectos neuroprotectores, antiinflamatorios, analgésicos e inmunomoduladores. PEA es un lípido bioactivo de origen natural, tanto animal como vegetal. También es importante destacar como nutraceutico un terpenoide pentacíclico producido por plantas del género *Boswellia*, el ácido boswélico (AKBA), un potente antiinflamatorio y neuroprotector que además interviene

en la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) ya anteriormente comentada como tratamiento en la EA(27), además de otros compuestos fenólicos encontrados en el aceite de oliva como la oleuropeína. La oleuropeína posee fuerte potencial antioxidante y protege a las células nerviosas de la apoptosis causada por neurotoxinas. También disminuye los niveles de A $\beta$  previniendo su agregación y reduciendo a su vez la expresión de la enzima glutaminil ciclasa, involucrada en la síntesis de A $\beta$  y además influye positivamente en el metabolismo de la proteína tau.(27)

Uno de los compuestos bioactivos muy estudiado y considerado como nutraceuticos son los compuestos fenólicos, entre ellos están las antocianinas con efectos de reducción de radicales libres protegiendo del estrés oxidativo; también poseen efectos antiinflamatorios, reduciendo el nivel de prostaglandinas y neuroprotectores formando complejos con los péptidos de la beta amiloide y la proteína tau inhibiendo su agregación, el efecto de los antocianinas se demostró in vitro y en modelos animales. (15, 27). Otros compuestos fenólicos con propiedades neuroprotectoras prometedoras son la curcumina y la genisteína. Por último, los isotiocianatos y los carotenoides son considerados compuestos bioactivos con posibles efectos neuroprotectores pero se ha de determinar la evidencia con futuras investigaciones y ensayos clínicos que avalen las evidencias.

La quercetina es un flavonoide englobado en el grupo de los flavanoles y es una de las moléculas más consumidas por los humanos como por ejemplo la manzana. Se han demostrado múltiples propiedades beneficiosas para el ser humano por sus capacidades antiinflamatorias y antioxidantes, destacando la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, algo muy importante para el manejo y prevención de las enfermedades neurodegenerativas. La capacidad antioxidante se destaca debido a la susceptibilidad que tiene el cerebro al estrés oxidativo por su alto consumo de oxígeno, elevada composición de ácidos grasos insaturados y baja capacidad antioxidante propia. En la presente revisión, algunos estudios han demostrado que el tratamiento con quercetina puede reducir los procesos patológicos de la enfermedad de Alzheimer, como la  $\beta$ -amiloidosis por agregación, la fosforilación de la proteína tau, la astrogliosis y la microgliosis. (27)

El ajo (*Allium sativum*), el extracto de ajo envejecido y el ajo negro fueron puestos a estudio debido a sus propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y sinaptoconservadoras ya que son muy importantes en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Los resultados en modelos animales fueron prometedores con la disminución de la neuroinflamación, actividad anti beta amiloide 42 y la disminución de la hiperfosforilación de tau. Además, se observaron en cultivos celulares que pueden inhibir la activación de NF- $\kappa$ B, considerado un mediador importante en la inflamación de la enfermedad de Alzheimer. (27)

#### **g. APOE e4.**

El estudio (23) es un ECA, que examina el papel del alelo *APOE*  $\epsilon$ 4 en una intervención sobre el estilo de vida (recomendaciones nutricionales generales de Finlandia, actividad física y sesiones grupales para el entrenamiento cognitivo) en los posibles beneficios cognitivos. La muestra fueron personas de entre 60 y 77 años de edad en riesgo de demencia, debido a que puntuaron menor a la media para su edad en test de cognición. Los resultados no fueron significativos entre portadores del Alelo *APOE* 4 y no portadores, si se reportó que los cambios en el estilo de vida pueden ser beneficiosos para reducir el riesgo de Alzheimer y otro tipo de demencias, en personas de edad avanzada en riesgo, también se incluye con la susceptibilidad genética a la demencia relacionada con *APOE*, destacando el ensayo la importancia de las estrategias de prevención de origen temprano y la necesidad de investigación más a fondo en portadores del alelo *APOE* 4.

En la revisión (28) se propone un enfoque relacionado con la nutrición (DHA, resveratrol, distintos tipos de patrones dietéticos..) para reducir el riesgo de EA en individuos portadores del alelo ApoE4. Destaca la escasa cantidad de estudios en humanos que demuestran que las distintas intervenciones nutricionales

dirigidas por supervisión profesional puedan prevenir el Alzheimer, destacando, también, la importancia de futuras investigaciones clínicas, revisiones sistemáticas y metaanálisis con un mayor nivel de evidencia.

#### **h. Lácteos.**

En la revisión sistemática (22), se expresa la complejidad de la relación del deterioro cognitivo con el consumo de productos lácteos ya que se han comprobado unos resultados contradictorios, con una mejoría significativa y efectos positivos en sarcopenia y desnutrición en personas mayores con demencia y en riesgo de demencia, pero el consumo de productos lácteos durante la edad adulta puede estar relacionado negativamente con el rendimiento de la memoria, específicamente con la memoria verbal. También destaca uno de los estudios incluidos en la revisión una relación inversa significativa entre la ingesta de lácteos y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y otro tipo de demencia entre la población asiática. En mujeres de avanzada edad se relaciona un consumo alto de productos lácteos, sobre todo postres y helados, con deterioro cognitivo. En el metaanálisis y revisión sistemática (31), tras la revisión de 7 estudios de cohortes y 1 ECA solo se pudo comprobar una mejoría marginal en la memoria de trabajo espacial en el deterioro cognitivo en comparación a una dieta alta en productos lácteos con una baja en dichos productos. Es importante destacar la importancia de la realización de futuros ensayos de largo plazo para contrarrestar la pobre evidencia científica de los resultados con respecto a los lácteos que se encuentran actualmente.

#### **i. Patrones Dietéticos y estilo de vida.**

En los últimos años la investigación no solo ha centrado su enfoque en nutrientes y su efecto de forma aislada para el manejo, tratamiento y prevención en la enfermedad del Alzheimer y otro tipo de patologías neurodegenerativas asociadas a la función cognitiva. También de forma acertada se ha centrado la atención en la combinación de nutrientes en patrones alimentarios y dietéticos, además del estilo de vida. Ningún nutriente por sí solo ha demostrado tener la llave para la prevención del Alzheimer como una “varita mágica”, a pesar de que varios de los nutrientes anteriormente comentados han demostrado tener acciones neuroprotectoras significativas. Los patrones dietéticos con las combinaciones de nutrientes y estilos de vida más estudiados y con evidencias científicas como potenciales factores en el manejo, tratamiento y prevención del EA son la dieta mediterránea, dieta DASH, dieta MIND y la dieta cetogénica con gran variedad de alimentos, en especial de origen vegetal ( nueces, verduras, frutas, aceite de oliva virgen extra, bayas, semillas...) de origen animal como el aceite de pescados, con el procesamiento industrial mínimo, junto a otro tipo de factores protectores en el estilo de vida como el ejercicio físico regular, calidad del sueño y capacidad de socialización. (3)

#### **j. Dieta Cetogénica.**

La dieta cetogénica se caracteriza por ser un patrón dietético con el objetivo de inducir y mantener en el tiempo un estado de cetosis metabólica utilizando principalmente los cuerpos cetónicos como combustible principal, producidos por la falta de aporte de hidratos de carbono en la dieta y aumentando el aporte diario de grasas y alimentos proteicos. En las revisiones sobre este tipo de patrón dietético se han observado resultados contradictorios con varios estudios que indican efectos positivos con respecto al rendimiento cognitivo, inhibición de la beta amiloide y en la función mitocondrial con efecto antioxidante, en cambio, se destaca en varios estudios la falta de evidencia y efectos sobre humanos. Además, resaltan la importancia de la realización de más estudios en un futuro, especialmente investigación de los efectos a largo plazo sobre la prevención, síntomas y el curso de las enfermedades neurodegenerativas. También tiene limitaciones para la realización de este tipo de patrón alimentario ya que ha de ser realizado por un

tiempo limitado, siempre con supervisión de profesionales y debido a las patologías asociadas en personas mayores que impidan la realización de este tipo de dieta. (8, 30)

#### **k. Dieta Mediterránea.**

Es el patrón dietético más estudiado. Sus principales características son el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, antioxidantes (en verduras y frutas), vitaminas hidrosolubles y liposolubles, polifenoles (aceite de oliva, verduras y frutas) y minerales, evitando el consumo excesivo de ácidos grasos saturados. (8)

La principal asociación observada entre la dieta mediterránea y la prevención del deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas es el efecto ampliamente observado y con evidencias científicas que lo respaldan de la capacidad para modificar los principales factores de riesgo cardiovascular (ateroscleróticas), asociados con el Alzheimer en la pérdida de neuronas por la reducción de flujo sanguíneo debido a procesos ateroscleróticos, estrés oxidativo, alteración de la flora intestinal y la neuroinflamación. Por lo tanto, los beneficios observados están mediados por el efecto antiinflamatorio y antioxidante de la dieta mediterránea. También varios estudios epidemiológicos han demostrado que los componentes de la dieta mediterránea ejercen el efecto antioxidante anteriormente comentado reduciendo, también, el daño cerebral ocasionado por radicales libres. El papel de la microbiota intestinal es muy importante y se asocia el papel de la dieta mediterránea con un efecto beneficioso, una concentración mayor de bifidobacterias y con actividad hipocolesterolemizante y antiinflamatoria. El estudio Predimed español demostró los efectos cardiovasculares positivos de la dieta mediterránea y función cognitiva mejorada, junto al estudio Un-AGE tras una intervención de un año con el grupo control, en especial la memoria episódica, relacionada con las enfermedades neurodegenerativas. (8, 32)

#### **l. Dieta DASH.**

La dieta DASH, en inglés a Dietary Approaches to Stop Hypertension, se caracteriza por ser un patrón dietético bajo en sal y con alto contenido en alimentos de origen vegetal, cereales integrales, lácteos desnatados, proteínas vegetales y magras de origen animal, también se ha asociado con la prevención en el deterioro cognitivo. Tanto la dieta mediterránea como la dieta DASH han mostrado beneficios en la prevención y manejo sin ser diseñadas específicamente para el mantenimiento saludable del estado del cerebro Aunque ambos patrones dietéticos muestran beneficios en la prevención del deterioro cognitivo, no están diseñados específicamente para la salud del cerebro. (16) Por último, se ha observado que la dieta mediterránea ejerce más acciones protectoras para el EA que la dieta DASH. (32)

#### **m. Dieta MIND.**

La dieta Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) es una combinación entre los dos patrones dietéticos anteriormente comentados (DASH y dieta mediterránea) con modificaciones, con el objetivo de ser una dieta más específica en acciones preventivas y de manejo de las enfermedades neurodegenerativas como el EA. La dieta MIND aumenta el consumo de vegetales, en especial de hoja verde, bayas, aceite de oliva extra virgen, nueces, granos integrales y fuentes de proteínas bajas en grasa. En el artículo (16) se pone a prueba este tipo de dieta en estudios observacionales que indican que la dieta MIND puede proteger más frente a EA y deterioro cognitivo que las dietas mediterránea y DASH, pero también se indica futuras investigaciones que confirmen los resultados. (32)

DIETA	CARACTERÍSTICAS	RESULTADOS
Dieta Cetogénica	Patrón dietético con disminución de aporte de hidratos de carbono en la dieta y aumentando el aporte diario de grasas y alimentos proteicos.	Resultados contradictorios que indican efectos positivos con respecto al rendimiento cognitivo, inhibición de la beta amiloide y en la función mitocondrial con efecto antioxidante.
	Inducir y mantener en el tiempo un estado de cetosis metabólica utilizando principalmente los cuerpos cetónicos como combustible principal, producidos por la falta de aporte de hidratos de carbono en la dieta.	Falta de evidencia y efectos sobre humanos. Además, resaltan la importancia de la realización de más estudios en un futuro. También tiene limitaciones para la realización de este tipo de patrón alimentario ya que ha de ser realizado por un tiempo limitado y con supervisión de profesionales.
Dieta Mediterránea	Consumo de alimentos ricos en ácidos grasos, antioxidantes, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, polifenoles y minerales.	Se han observado beneficios asociados a su efecto efecto antiinflamatorio y antioxidante, el cual reduce el daño cerebral.
	Evitar el consumo en exceso de ácidos grasos saturados.	El estudio Predimed demostró sus efectos positivos cardiovasculares y una mejor función cognitiva, en especial la memoria episódica.
Dieta DASH	Patrón dietético bajo en sal.	Aunque no fue diseñada de manera específica para la salud y el mantenimiento cerebral, se han observado efectos positivos en la prevención y el manejo de enfermedades neurodegenerativas.
	Alimentos de origen vegetal, cereales integrales, lácteos desnatados y magras de origen animal.	
Dieta MIND	Combinación entre dieta mediterránea y dieta DASH con modificaciones.	Estudios observacionales indican que la dieta MIND posee mayor nivel de prevención frente a enfermedad de Alzheimer que la dieta mediterránea y dieta DASH.
	Aumento del consumo de vegetales de hoja verde, bayas, aceite de oliva virgen extra, nueces, granos integrales y fuentes de proteínas bajas en grasa.	

Tabla 6. Tabla resumen resultados de dietas y patrones dietéticos. Fuentes (8,30, 32)

## VIII. DISCUSIÓN

La enfermedad del Alzheimer es una enfermedad multifactorial y compleja en la que no solo interviene un factor si no que, proviene de la combinación de una serie de factores a lo largo del tiempo y, por lo tanto, es necesario considerar que las medidas preventivas han de combinarse de manera similar y conjunta con la evidencia científica acumulada en diversos ensayos, estudios que también se encuentran en revisiones sistemáticas y metaanálisis, en consecuencia el diseño de futuros estudios debe ser multifactorial y con múltiples componentes desde el punto de vista nutricional junto con otros factores no dietéticos del estilo de vida.

Los nutrientes relacionados con la prevención y el manejo de la enfermedad del Alzheimer son principalmente y con mayor evidencia contrastada los ácidos grasos omega 3, como el DHA o EPA. Además, los ácidos grasos omega 6, como el ARA, polifenoles, vitaminas, prebióticos, probióticos y nutracéuticos, también han demostrado unos posibles efectos beneficiosos en el manejo y prevención del Alzheimer y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas. Las vitaminas liposolubles, como las vitaminas D, K y E, se considera que pueden tener un papel importante en la estrategias de prevención del Alzheimer por sus acciones positivas en la salud, también la suplementación con PUFAS, vitaminas y polifenoles, además, se pudieron observar efectos beneficiosos, sin embargo este resultado no se observó en todos los estudios revisados. En la suplementación con proteínas, aminoácidos y vitaminas del grupo B, se observaron acciones beneficiosas en portadores del alelo APOE4, pero no en población general, por lo que es necesaria una mayor investigación en el futuro ya que, como se indica alelo APOE 4, incluye con la susceptibilidad genética a la demencia relacionada con el. El papel del alelo APOE 4 también fue llevado a estudio y los resultados arrojaron que los cambios en el estilo de vida y su alimentación en portadores del alelo pueden ser beneficiosos en la prevención del Alzheimer y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas.

Los lácteos también fueron objeto de revisión, siendo los resultados contradictorios. Se han observado efectos positivos en sarcopenia y desnutrición en personas mayores con demencia y en riesgo de demencia, pero en mujeres de avanzada edad, se relaciona un consumo alto de productos lácteos, sobre todo postres y helados, con deterioro cognitivo. Por lo tanto, es importante validar en el futuro los resultados debido a la pobre evidencia científica de los mismos.

La investigación en años recientes se ha centrado en la combinación de nutrientes correspondientes a patrones alimentarios conocidos, no solo se ha centrado en nutrientes de forma aislada. La dieta mediterránea es el patrón alimentario más llevado a estudio y con mayor número de evidencias establecidas debido a sus efectos cardiovasculares positivos, antiinflamatorios y antioxidantes. Al igual, la dieta DASH ha mostrado efectos positivos por su contenido de nutrientes y alimentos en la prevención del deterioro cognitivo sin estar específicamente diseñado para tal objetivo. La dieta MIND, por el contrario, que se establece específicamente para la prevención del Alzheimer y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas, es la combinación de ambas dos anteriores con resultados positivos pero es necesario investigaciones y ensayos en el futuro que sostengan estos resultados y aporten nuevas evidencias científicas. Por último, es importante destacar en los patrones dietéticos que los resultados indican un mayor efecto beneficioso de la dieta MIND, con respecto a la dieta Mediterránea y la dieta DASH. La dieta Cetogénica se encuentra con limitaciones y es necesaria una investigación a largo plazo.

La desnutrición también tiene un papel muy importante ya que los datos muestran un mayor riesgo de padecerla en pacientes con Alzheimer u otro tipo de enfermedades neurodegenerativas, indicando peores resultados cognitivos con aumento de morbilidad y mortalidad en enfermos de Alzheimer con desnutrición que los pacientes con un mejor índice de nutrición.

La gran mayoría de evidencias que explican y exponen los beneficios de una alimentación saludable, nutrientes por separado, un patrón dietético para la prevención de la enfermedades neurodegenerativas, en especial el Alzheimer, sus mecanismos aún no están del todo claros y han de seguir posteriores estudios. La influencia principal que se recoge son las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, trastornos cardiovasculares, papel de la microbiota y los mediadores que actúan sobre las moléculas de origen proteico que afectan en la EA como la beta amiloide y tau. (3)

Para finalizar es importante destacar que la gran mayoría de los artículos, estudios, ensayos e investigaciones de la presente revisión resaltan la importancia y la necesidad de futuros ensayos y estudios de los nutrientes y patrones dietéticos con potencial en el tratamiento y prevención del Alzheimer, debido a resultados contradictorios, mecanismos de actuación desconocidos, tiempos de estudios con intervenciones en breves periodos de tiempo y bajo nivel de muestra. Por tanto, debido al aumento de prevalencia en la enfermedad de Alzheimer (varios estudios estiman que en 2050 el número de enfermos se habrá duplicado) aumenta la importancia de futuras investigaciones que apoyen el tratamiento farmacológico en la enfermedad de Alzheimer y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas.

## **IX. CONCLUSIONES.**

1. La relación principal existente entre la nutrición con respecto a la prevención y manejo del Alzheimer se encuentra en los efectos neuroprotectores antioxidantes, antiinflamatorios, beneficios cardiovasculares, antiagregación de la beta amiloide e inhibir la fosforilación de la tau.
2. Los nutrientes y componentes de la nutrición que pueden estar relacionados con la prevención y manejo de la enfermedad del Alzheimer con mayor evidencia científica contrastada son los ácidos grasos omega 3, como el DHA o EPA debido su acción neuroprotectora, antiinflamatoria, antiapoptótica y antioxidante, especialmente el DHA.
3. Otros nutrientes y combinación de nutrientes que se han observado efectos beneficiosos son los ácidos grasos omega 6 como el ARA, polifenoles, vitaminas, probióticos y nutraceuticos.
4. En cambio, otros nutrientes y combinaciones de nutrientes llevados a estudio como la suplementación conjunta con PUFAS, vitaminas y polifenoles, proteínas, aminoácidos y vitaminas del grupo B no se observaron efectos beneficiosos en todos los estudios o en la población general, al igual que el consumo de lácteos que arrojaron resultados contradictorios.
5. Cabe destacar que, en los últimos años, se ha centrado la atención en la combinación de nutrientes en patrones alimentarios y dietéticos, los resultados indican un mayor efecto beneficioso en la prevención y como tratamiento no farmacológico en la EA de la dieta MIND, con respecto a la dieta mediterránea y la dieta DASH. La dieta cetogénica se encuentra con resultados contradictorios, limitaciones y es necesaria una investigación a largo plazo.
6. Los principales tratamientos nutricionales en pacientes con Alzheimer son evitar el estado de desnutrición, pérdida de peso y sarcopenia, suplementación con ácidos grasos omega 3, polifenoles, prebióticos y probióticos y con vitaminas y micronutrientes.
7. Se ha determinado la importancia de un equipo multidisciplinar y del dietista-nutricionista debido a la naturaleza multifactorial del Alzheimer y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas, el papel de la nutrición y el estilo de vida saludable ha demostrado efectos beneficiosos en la prevención y tratamiento del Alzheimer.
8. La importancia del papel del dietista-nutricionista también se corresponde con la necesidad del aumento de la educación nutricional, esto se debe a la importancia de que la sociedad se encuentre cada vez más concienciada con la importancia de alimentación para el mantenimiento de un correcto estado de salud, no solo físico, también mental.
9. Actualmente muchos de los mecanismos de actuación no se conocen completamente junto a resultados contradictorios por lo tanto, es importante futuras investigaciones y revisiones. La gran mayoría de los artículos de la presente revisión destacan la importancia de la necesidad de futuros ensayos y estudios de los nutrientes y patrones dietéticos con potencial en el tratamiento y prevención del Alzheimer

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurología (English Edition)* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 20 de junio de 2022];33(4):244-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S217358081630133X>
2. World Health Organization – 2017-2025 - Global action plan on the public health response t.pdf [Internet]. [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1>
3. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients* [Internet]. 15 de noviembre de 2021 [citado 7 de abril de 2022];13(11):4080. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624903/>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS), Demencia [Internet]. [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
5. Morris MC, Wang Y, Barnes LL, Bennett DA, Dawson-Hughes B, Booth SL. Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline. *Neurology* [Internet]. 16 de enero de 2018 [citado 7 de abril de 2022];90(3):e214-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5772164/>
6. Gamadiel- Peniche N, Gilaberte- Angós B. El Alzheimer [Internet]. ▷ RSI - Revista Sanitaria de Investigación. 2021 [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/el-alzheimer/>
7. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
8. Vinciguerra F, Graziano M, Hagnäs M, Frittitta L, Tumminia A. Influence of the Mediterranean and Ketogenic Diets on Cognitive Status and Decline: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 8 de abril de 2020 [citado 7 de abril de 2022];12(4):1019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231139/>
9. Liu X, Dhana K, Furtado JD, Agarwal P, Aggarwal NT, Tangney C, et al. Higher circulating  $\alpha$ -carotene was associated with better cognitive function: an evaluation among the MIND trial participants. *J Nutr Sci* [Internet]. 16 de agosto de 2021 [citado 7 de abril de 2022];10:e64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8411267/>
10. Moreira SC, Jansen AK, Silva FM. Dietary interventions and cognition of Alzheimer's disease patients: a systematic review of randomized controlled trial. *Dement neuropsychol* [Internet]. 18 de septiembre de 2020 [citado 7 de abril de 2022];14:258-82. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/dn/a/BC6hsZmsJ33dYLbvsHndntp/?lang=en>

11. Borders JC, Blanke S, Johnson S, Gilmore-Bykovskiy A, Rogus-Pulia N. Efficacy of Mealtime Interventions for Malnutrition and Oral Intake in Persons with Dementia: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2020 [citado 7 de abril de 2022];34(4):366-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7679285/>
12. Tangvik RJ, Bruvik FK, Drageset J, Kyte K, Hunskaar I. Effects of oral nutrition supplements in persons with dementia: A systematic review. *Geriatric Nursing* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 7 de abril de 2022];42(1):117-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197457220303700>
13. Santos TBN dos, Fonseca LC, Tedrus GM de AS, Bernardi JLD, Santos TBN dos, Fonseca LC, et al. Enfermedad de Alzheimer: estado nutricional y sus relaciones con los aspectos cognitivos y la gravedad de la enfermedad. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2018 [citado 7 de abril de 2022];35(6):1298-304. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0212-16112018001000007&lng=es&nrm=iso&tlng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112018001000007&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
14. Liu X, Morris MC, Dhana K, Ventrelle J, Johnson K, Bishop L, et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Study: Rationale, Design and Baseline Characteristics of a Randomized Control Trial of the MIND Diet on Cognitive Decline. *Contemp Clin Trials* [Internet]. marzo de 2021 [citado 7 de abril de 2022];102:106270. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8042655/>
15. Grodzicki W, Dziendzikowska K. The Role of Selected Bioactive Compounds in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 11 de marzo de 2020 [citado 11 de abril de 2022];9(3):229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139322/>
16. Gobierno de España. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. *Plan\_Integral\_Alzheimer\_Octubre\_2019.pdf* [Internet]. [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan\\_Integral\\_Alzheimer\\_Octubre\\_2019.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf)
17. Polito R, Di Meo I, Barbieri M, Daniele A, Paolisso G, Rizzo MR. Adiponectin Role in Neurodegenerative Diseases: Focus on Nutrition Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 4 de diciembre de 2020 [citado 7 de abril de 2022];21(23):9255. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7729837/>
18. Instituto nacional de estadística (INE). Nota de prensa, Defunciones según la Causa de Muerte Año 2020, edcm\_2020.pdf [Internet]. [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/edcm\\_2020.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf)
19. Sousa M, Navas Z, Laborde M, José J, Carrascosa U. Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación. [Internet] *Rev. S. And. Traum. y Ort.*, 2012;29(1/2):59-72:14. Disponible en: <https://www.portalsato.es/documentos/revista/Revista12-1/Rev.%202012-1-07.pdf>
20. Gkatzamanis V, Panagiotakos D. Dietary interventions and cognition: A systematic review of clinical trials. *Psychiatriki*. septiembre de 2020;31(3):248-56. Disponible en: <https://www.psychiatriki-journal.gr/documents/psychiatry/31.3-EN-2020-248.pdf>

21. Orellana P, Valenzuela R, Valenzuela A, Morales GI, Orellana P, Valenzuela R, et al. Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenoico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora. *Revista chilena de nutrición* [Internet]. 2018 [citado 7 de abril de 2022];45(1):80-8. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0717-75182018000100080&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75182018000100080&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
22. Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández-Pérez C, Martín-Sánchez FJ. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv Nutr* [Internet]. mayo de 2019 [citado 7 de abril de 2022];10(Suppl 2):S105-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518150/>
23. Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levälähti E, Helisalme S, et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention. *JAMA Neurol* [Internet]. abril de 2018 [citado 7 de abril de 2022];75(4):462-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885273/>
24. Gutierrez L, Folch A, Rojas M, Cantero JL, Atienza M, Folch J, et al. Effects of Nutrition on Cognitive Function in Adults with or without Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Nutrients* [Internet]. 22 de octubre de 2021 [citado 7 de abril de 2022];13(11):3728. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621754/>
25. Ivanski F, Nascimento L de P, Fermino BL, Sartori Bonini J, Nunes da Silva WCF, Silva Valério JM, et al. Evaluación nutricional de pacientes geriátricos con enfermedad de Alzheimer en el Sur del Brasil: estudio de controles de caso. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2022];35(3):564-9. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0212-16112018000300564&lng=es&nrm=iso&tlng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112018000300564&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
26. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 7 de abril de 2022];14(3):263-70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526017337603>
27. Maccioni RB, Calfío C, González A, Lüttges V. Novel Nutraceutical Compounds in Alzheimer Prevention. *Biomolecules* [Internet]. 3 de febrero de 2022 [citado 7 de abril de 2022];12(2):249. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961630/>
28. Norwitz NG, Saif N, Ariza IE, Isaacson RS. Precision Nutrition for Alzheimer's Prevention in ApoE4 Carriers. *Nutrients* [Internet]. 19 de abril de 2021 [citado 7 de abril de 2022];13(4):1362. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073598/>
29. Veurink G, Perry G, Singh SK. Role of antioxidants and a nutrient rich diet in Alzheimer's disease. *Open Biol* [Internet]. 17 de junio de 2020 [citado 7 de abril de 2022];10(6):200084. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333894/>
30. Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients* [Internet]. 15 de enero de 2019 [citado 7 de abril de 2022];11(1):169. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356942/>

31. Lee J, Fu Z, Chung M, Jang DJ, Lee HJ. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* [Internet]. 27 de agosto de 2018 [citado 7 de abril de 2022];17:82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112122/>
32. Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer’s Disease—A Review. *Adv Nutr* [Internet]. noviembre de 2019 [citado 7 de abril de 2022];10(6):1040-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6855954/>
33. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kęrgiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci* [Internet]. 15 de marzo de 2019 [citado 7 de abril de 2022];20(6):1305. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472148/>
34. Feart C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues JF, et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer’s disease in older adults. *Alzheimers Dement*. noviembre de 2017;13(11):1207-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522216/>
35. Anexo I: Nestle Nutrition Institute. Guía para rellenar el formulario Mini Nutritional Assessment (MNA) mna-guide-spanish.pdf [Internet]. [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2021-10/mna-guide-spanish.pdf>
36. Anexo II: Costa Izurdiaga A. Valoración Nutricional.pdf [Internet]. [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: [http://www.investigacionencuidados.es/investen/docus/jornada/disfagia/Valoraci%C3%B3n\\_Nutricional.pdf](http://www.investigacionencuidados.es/investen/docus/jornada/disfagia/Valoraci%C3%B3n_Nutricional.pdf)
37. MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) - Docsity [Internet]. [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.docsity.com/es/mini-mental-state-examination-mmse/5742073/>

# XI. Anexos

Anexo I:

## Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé  
Nutrition Institute

Apellidos:		Nombre:		
Sexo:	Edad:	Peso, kg:	Altura, cm:	Fecha:

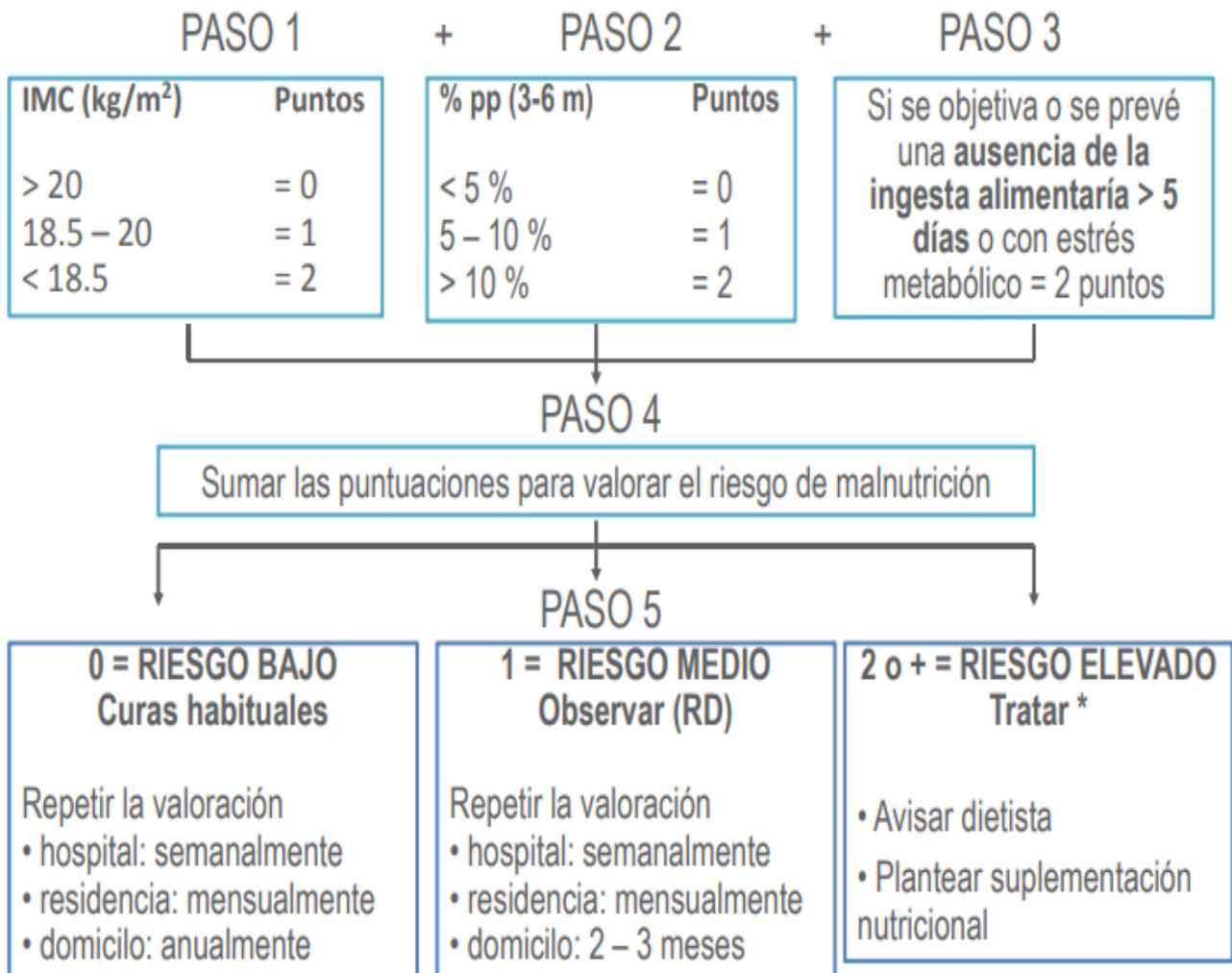
Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

<b>Cribaje</b> <b>A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltarle apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?</b> 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual <input type="checkbox"/>		<b>J. Cuántas comidas completas toma al día?</b> 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas <input type="checkbox"/>
<b>B Pérdida reciente de peso (&lt;3 meses)</b> 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso <input type="checkbox"/>		<b>K Consume el paciente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• productos lácteos al menos una vez al día? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></li> <li>• huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></li> <li>• carne, pescado o aves, diariamente? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></li> </ul> 0.0 = 0 o 1 sies 0.5 = 2 sies 1.0 = 3 sies <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>C Movilidad</b> 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio <input type="checkbox"/>		<b>L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día?</b> 0 = no <input type="checkbox"/> 1 = sí <input type="checkbox"/>
<b>D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?</b> 0 = sí <input type="checkbox"/> 2 = no <input type="checkbox"/>		<b>M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...)</b> 0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>E Problemas neuropsicológicos</b> 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos <input type="checkbox"/>		<b>N Forma de alimentarse</b> 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad <input type="checkbox"/>
<b>F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)<sup>2</sup></b> 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23 <input type="checkbox"/>		<b>O Se considera el paciente que está bien nutrido?</b> 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición <input type="checkbox"/>
<b>Evaluación del cribaje</b> (subtotal máx. 14 puntos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<b>P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud?</b> 0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R		<b>Q Circunferencia braquial (CB en cm)</b> 0.0 = CB < 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB > 22 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Evaluación</b>		<b>R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)</b> 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31 <input type="checkbox"/>
<b>G El paciente vive independiente en su domicilio?</b> 1 = sí <input type="checkbox"/> 0 = no <input type="checkbox"/>		Evaluación (máx. 16 puntos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>H Toma más de 3 medicamentos al día?</b> 0 = sí <input type="checkbox"/> 1 = no <input type="checkbox"/>		Cribaje <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>I Úlceras o lesiones cutáneas?</b> 0 = sí <input type="checkbox"/> 1 = no <input type="checkbox"/>		Evaluación global (máx. 30 puntos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
De 24 a 30 puntos <input type="checkbox"/> estado nutricional normal De 17 a 23.5 puntos <input type="checkbox"/> riesgo de malnutrición Menos de 17 puntos <input type="checkbox"/> malnutrición		

Ref: Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-465.  
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001; 56A: M366-377.  
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.  
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners.  
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M  
 Para más información: [www.mna-eldaily.com](http://www.mna-eldaily.com)

ANEXO II:

# MUST



ANEXO III

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION  
(MMSE)**

*Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)*

Nombre: MARCELINO  
 CHALLAPA AJATA  
 Fecha: 17/07/201954 F. nacimiento: 5 febrero 1954  
 Estudios/Profesión: OBRERO  
 Observaciones: presenta deterioro  
 Var [ X ] Mujer [ ]  
 ón ]  
 Edad: 66  
 Puntaje: 16

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)</b>	3
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)</b>	4
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	<b>Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)</b>	1
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)	<b>ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)</b>	3
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	<b>RECUERDO diferido (Máx.3)</b>	1
.DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 .REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 .ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 .LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 .ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 .COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	<b>LENGUAJE (Máx.9)</b>	4
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia	<b>Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)</b>	16