



FACULTADE DE ENFERMARÍA

## TRABAJO FIN DE GRADO

### **Relación entre la nutrición y el deterioro cognitivo leve**

MODALIDAD: Revisión sistemática tipo PRISMA.

AUTOR/A: Natalia Otero Monterro

TUTOR/A: M<sup>a</sup> Jesús Núñez Iglesias

CONVOCATORIA: julio 2022-2023



FACULTAD DE ENFERMERÍA

### Grado en Enfermería

El Trabajo de Fin de Grado titulado: " Relación entre la nutrición y el deterioro cognitivo leve ", fue realizado por el/la abajo firmante.

Santiago de Compostela, 28 de junio de 2023

La alumna, Natalia Otero Monterro

Fdo.:

La tutora/ M<sup>a</sup> Jesús Núñez Iglesias

Fdo.:



## TÍTULO

Relación entre la nutrición y el deterioro cognitivo leve .

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El deterioro cognitivo leve (DCL) representa un deterioro cognitivo que constituye un factor de riesgo de demencia. A pesar de los avances farmacológicos, no existen tratamientos efectivos para retrasar o revertir el deterioro cognitivo, en particular de DCL. Se considera que mecanismos inflamatorios y el estrés oxidativo involucrados en la etiología del deterioro cognitivo y la demencia, indican un papel potencial de la nutrición en su prevención

**OBJETIVOS:** General Analizar la relación entre nutrición y DCL. Específicos 1) Identificar tipos de dieta que prevengan el DCL. 2) Conocer el grado de adherencia a la dieta en pacientes. 3) Conocer los componentes de la dieta con potencial efecto neuroprotector.

**MÉTODOS:** Revisión sistemática tipo PRISMA-2020. Bases de datos: PubMed, Clinical Trials, Cochrane Library, Scielo, NICE, etc. Intervalo de búsqueda: entre 2019 y 2023. .

**RESULTADOS:** Se encontraron 154 artículos, tras eliminar los duplicados y aplicar los criterios GRADE y PRSIMA se incluyeron 13 (9 ECAs, 2 metanálisis, 2 revisión sistemática) Se identificaron 3 patrones dietéticos: dieta mediterránea (DM), Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH), dieta Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND). A todos ellos se les atribuye efecto neuroprotector que es atribuido al efecto antioxidante y antiinflamatorio de sus componentes.

**CONCLUSIONES:** Los diferentes métodos de puntuación para los patrones dietéticos, el método de encuesta dietética, el área de estudio, el tiempo de seguimiento y el tamaño de la muestra pueden ser las principales fuentes de heterogeneidad. MED y DASH se asociaron con un riesgo reducido de DCL. Una mayor adherencia a MD, DASH y MIND se asoció con un menor riesgo de trastornos cognitivos. El efecto neuroprotector de las dietas MD, DASH y MIND se atribuye a su efecto antioxidante, antiinflamatorio y neuroprotector directo. Las dietas neuroprotectoras podrían ser una herramienta terapéutica no farmacológica en el DCL.

**PALABRAS CLAVE:** Deterioro cognitivo leve, nutrición, dieta, neuroprotección

## TITLE

Relationship between nutrition and mild cognitive impairment.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Mild cognitive impairment (MCI) represents a cognitive impairment that constitutes a risk factor for dementia. Despite pharmacological advances, there are no effective treatments to delay or reverse cognitive decline, particularly MCI. Inflammatory mechanisms and oxidative stress involved in the etiology of cognitive impairment and dementia are considered to indicate a potential role for nutrition in their prevention.

**OBJECTIVES:** General To analyze the relationship between nutrition and MCI. Specific 1) Identify types of diet that prevents MCI. 2) To know the degree of adherence to the diet in patients. 3) Know the components of the diet with potential neuroprotective effect.

**METHODS:** PRISMA-2020 type systematic review. Databases: PubMed, Clinical Trials, Cochrane Library, Scielo, NICE, etc. Search interval: between 2019 and 2023.

**RESULTS:** 154 articles were found, after eliminating duplicates and applying the GRADE and PRSIMA criteria, 13 were included (9 RCTs, 2 meta-analyses, 2 systematic reviews). 3 dietary patterns were identified: Mediterranean diet (DM), Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH ), Mediterranean diet-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND). All of them are credited with a neuroprotective effect that is attributed to the antioxidant and anti-inflammatory effect of its components.

**CONCLUSIONS:** Different scoring methods for dietary patterns, dietary survey method, study area, follow-up time, and sample size may be the main sources of heterogeneity. MED and DASH were associated with a reduced risk of MCI. Higher adherence to MD, DASH, and MIND was associated with a lower risk of cognitive impairment. The neuroprotective effect of the MD, DASH, and MIND diets is attributed to their direct antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective effect. Neuroprotective diets could be a non-pharmacological therapeutic tool in MCI.

**KEY WORDS:** mild cognitive impairment, nutrition, diet, neuroprotection

## TÍTULO

Relación entre a nutrición e o deterioro cognitivo leve.

## RESUMO

**INTRODUCCIÓN:** O deterioro cognitivo leve (MCI) representa un deterioro cognitivo que constitúe un factor de risco para a demencia. A pesar dos avances farmacolóxicos, non hai tratamentos eficaces para atrasar ou revertir o deterioro cognitivo, especialmente o DCL. Considérase que os mecanismos inflamatorios e o estrés oxidativo implicados na etioloxía do deterioro cognitivo e da demencia indican un papel potencial da nutrición na súa prevención.

**OBXECTIVOS:** Xerais Analizar a relación entre nutrición e DCL. Específicos 1) Identificar os tipos de dieta que prevén o MCI. 2) Coñecer o grao de adhesión á dieta dos pacientes. 3) Coñecer os compoñentes da dieta con potencial efecto neuroprotector.

**MÉTODOS:** revisión sistemática tipo PRISMA-2020. Bases de datos: PubMed, Ensaio clínicos, Biblioteca Cochrane, Scielo, NICE, etc. Intervalo de busca: entre 2019 e 2023.

**RESULTADOS:** Atopáronse 154 artigos, despois de eliminar duplicados e aplicar os criterios GRADE e PRSIMA, incluíronse 13 (9 ECA, 2 metaanálise, 2 revisións sistemáticas). Identificáronse 3 patróns dietéticos: dieta mediterránea (DM), Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH), dieta mediterránea-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND). A todos eles atribúeselles un efecto neuroprotector que se atribúe ao efecto antioxidante e antiinflamatorio dos seus compoñentes.

**CONCLUSIÓN:** Os diferentes métodos de puntuación para os patróns dietéticos, o método de enquisa dietética, a área de estudo, o tempo de seguimento e o tamaño da mostra poden ser as principais fontes de heteroxeneidade. MED e DASH asociáronse cun risco reducido de MCI. A maior adhesión a MD, DASH e MIND asociouse cun menor risco de deterioro cognitivo. O efecto neuroprotector das dietas MD, DASH e MIND atribúese ao seu efecto antioxidante, antiinflamatorio e neuroprotector directo. As dietas neuroprotectoras poderían ser unha ferramenta terapéutica non farmacolóxica no DCL.

**PALABRAS CLAVE:** deterioro cognitivo leve, nutrición, dieta, neuroprotección

## ÍNDICE

I-INTRODUCCIÓN	1
II-JUSTIFICACIÓN	3
III-OBJETIVOS	4
IV-MÉTODO	4
IV.1.- Tipo de Estudio	4
IV.2.- Diseño	4
IV.3.- Estrategia de búsqueda	4
IV.4.- Identificación y cribado	5
IV.5.-Criterios de inclusión	5
IV.6.-Criterios de calidad	6
V. RESULTADOS	6
V.1.- Resultados generales de la búsqueda	7
V. 2.- Resultados por objetivos específicos	9
VI.-DISCUSIÓN	18
VII.-CONCLUSIONES	20
VIII.-BIBLIOGRAFÍA	20
IX.- ANEXO	24

### Índice de Tablas

Tabla 1. Bases de datos y motores de búsqueda con sus respectivos filtros utilizados y palabras clave.	5
Tabla 2. Artículos encontrados atendiendo a cada base de datos y tipo de estudio.	8
Tabla 3. Test de valoración de la función cognitiva realizadas en los estudios	10
Tabla 4 Componentes de la dieta mediterranea/DASH/MIND y sus potenciales efectos neuroprotectores..	15
Tabla 5 Características de la dieta mediterranea/DASH/MIND.	17

### Indice de Figuras

Figura 1. Resultados de la búsqueda según diagrama de flujo PRISMA 2020	7
---	---

## **ABREVIATURAS**

DAH: *Dietary Approach to Stop Hypertension*

DCL: deterioro cognitivo leve

DM: dieta mediterránea (DM)

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

ISRCTN: *International Clinical Trials Registry Platform*

MIN: *Mediterranean-DASH dietary Intervention for Neurodegenerative Delay*

MMSE: *Mini-mental state examination*

NICE: *National Institute for Health Care Excellence*

OMS. Organización Mundial de la Salud

SciELO: Scientific Electronic Library Online

## I.- INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo leve (DCL) se refiere al declive cognitivo que corresponde a un estadio intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia. El DCL es un conocido factor de riesgo de demencia. Se considera que los pacientes con DCL son una población diana óptima para las intervenciones tanto farmacológicas como las no farmacológicas (1).

El DCL es importante desde el punto de vista clínico, ya que puede ser un síndrome de predemencia, y las personas que lo padecen tienen un alto riesgo de demencia. La DCL puede clasificarse en dos subcategorías: DCL amnésico con deterioro de la memoria episódica y no amnésico con deterioro en dominios cognitivos distintos de la memoria, como la función ejecutiva, el lenguaje o las capacidades visuoespaciales (2).

Se han identificado varios factores de riesgo para DCL. Estos incluyen factores de riesgo no modificables, como la edad, el sexo, los factores genéticos y los factores de riesgo modificables, como el nivel de educación y los factores de riesgo vascular (3).

Durante los últimos años la nutrición está cobrando interés como posible factor modificable del DCL. Sin embargo, la eficacia de los diferentes patrones dietéticos sigue siendo incierta (4).

La dieta se refiere a la cantidad total de alimentos consumidos por los individuos; mientras que la nutrición es el proceso de utilizar los alimentos para el crecimiento, el metabolismo y la reparación de los tejidos. La relación entre dieta y nutrición y salud es bidireccional; el estado de salud puede verse afectado por la deficiencia de nutrientes y viceversa. Según la cantidad requerida por el organismo para el metabolismo normal, el crecimiento y el bienestar físico, los nutrientes se dividen en 2 categorías: macronutrientes que consisten en proteínas, carbohidratos y grasas; y micronutrientes consistentes en vitaminas y minerales. Las grasas son el macronutriente más denso en energía; mientras que los carbohidratos son cuantitativamente la fuente de energía dietética más importante para la mayoría de las poblaciones. Las proteínas son componentes estructurales y funcionales vitales dentro de cada célula de organismo y son esenciales para el crecimiento, la reparación y el mantenimiento de la salud. Las vitaminas y los minerales, que se encuentran en pequeñas cantidades en la mayoría de los alimentos, son esenciales para el funcionamiento metabólico normal (5).

Es sabido que la nutrición modula el sistema inmunitario y puede alterar los procesos neuroinflamatorios implicados en alteración de la función cognitiva, la enfermedad de Alzheimer y la progresión de la neurodegeneración (6).

Con el aumento de la incidencia de los problemas de la función cognitiva, incluyendo el DCL en todo el mundo, el potencial de las intervenciones nutricionales, incluidas las dietas demanda más investigación (7).

El estudio de las dietas basadas en la restricción calórica y el aumento de los cuerpos cetónicos beta-hidroxibutirato y acetoacetato circulantes, como son dieta cetogénica y la dieta restricción (7) parece suscita menor interés que las dietas integradas en el estilo de vida de determinadas áreas geográficas o poblaciones o que las intervenciones dietéticas dirigidas a la prevención de enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas. Tal es el caso de dieta mediterránea (DM), *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH), *dieta Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay* (MIND) (4).

En base a lo anteriormente expuesto se deriva el interés por el tema de estudio de este trabajo, en el que revisamos la evidencia sobre el efecto de patrones dietéticos en lugar de suplementos de un solo nutriente o productos alimenticios únicos sobre el DCL, con la finalidad de identificar los posibles efectos neuroprotectores o neuroinflamatorios.

## II.- JUSTIFICACIÓN

Este trabajo se justifica atendiendo a los siguientes aspectos:

- 1) El Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud recientemente publicado afirma que, por primera vez en la historia de la humanidad, la mayoría de las personas de todo el mundo pueden esperar vivir más de 60 años. Los datos demográficos sugieren que, la mitad de los niños vivos en 2010 en los países con mayor esperanza de vida podrían llegar a los 100 años. En 1965 había 129 millones de personas mayores de 65 años en el mundo; hoy son casi 750 millones, y se espera que esta cifra alcance los 2.500 millones en 2100 (8).
- 2) La incidencia de DCL oscila entre 8,5 y 25,9 por 1000 personas/año y depende de la edad (por encima o por debajo de 65 años) (2).
- 3) Se postula que los patrones dietéticos antiinflamatorios como DM o aquellos dirigidos a reducir la hipertensión (DASH) pueden ser neuroprotectores. Se sugiere que varios componentes dietéticos consumidos en DM y DASH (ácidos grasos omega-3, antioxidantes y polifenoles) pueden inhibir la neuroinflamación asociada con el deterioro cognitivo. También, se cree que atenúan la neuroinflamación a través de vías inmunitarias indirectas del microbioma intestinal y la circulación sistémica (4).
- 4) A pesar de los avances farmacológicos, no existen tratamientos efectivos para retrasar o revertir el deterioro cognitivo, en particular de DCL. Los mecanismos inflamatorios y el estrés oxidativo involucrados en la etiología del deterioro cognitivo y la demencia, indican un papel potencial de la nutrición en su prevención (9,10).

### III.- OBJETIVOS

#### General

Analizar la relación entre nutrición y DCL.

#### Específicos

- 1) Identificar tipos de dieta que prevengan el DCL.
- 2) Conocer el grado de adherencia a la dieta en pacientes.
- 3) Conocer los componentes de la dieta con potencial efecto neuroprotector.

### IV.- MÉTODOLÓGÍA

#### IV.1.- Tipo de Estudio

Revisión sistemática tipo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (2020) (11).

#### IV.2.- Diseño

Atendiendo a PRISMA *statement* (11):

- PRISMA ofrece diferentes diagramas de flujo atendiendo al tipo de revisión: una nueva revisión que incluya o no bases de datos, registros y otras fuentes; o bien sea o no una actualización de una revisión previa.
- En este trabajo hemos utilizado el modelo que corresponde a una nueva revisión que incluya bases de datos, registros y otras fuentes. (“PRISMA 2020 *flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources*”).

#### IV.3.-Estrategia de búsqueda

##### IV.3.1.- Bases de datos/motores de búsqueda

Se muestran en la Tabla 1. MEDLINE, PUBMED, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews, Clinical trials ISRCTN, National Institute for Health Care Excellence (NICE), Organización Mundial de a Salud (OMS),

##### IV.3.1.- Revistas específicas

J Prev Alzheimers Dis, Arch Gerontol Geriatr, etc.

##### IV.3.2.- Palabras clave y términos MeSH (Medical Subject Headings)

(("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields]) AND pattern[All Fields]) AND (("mild cognitive impairment"[MeSH Terms] OR ("mild"[All Fields] AND "cognitive"[All Fields] AND "impairment"[All Fields]) OR "mild cognitive impairment"[All Fields]).

Tabla 1. Bases de datos y motores de búsqueda con sus respectivos filtros utilizados y palabras clave.

	Entidad/Organismo	Dominio
<b>Motor de búsqueda</b>	PubMed Motor de búsqueda de MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM).	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
<b>Bases de datos</b>	Cochrane	<a href="https://www.cochranelibrary.com/search?cookiesEnabled">https://www.cochranelibrary.com/search?cookiesEnabled</a>
	National Institutes of health (Clinical trials NIH)	<a href="https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/finding-clinical-trial">https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/finding-clinical-trial</a>
	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	<a href="https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform">https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform</a>
	Scientific Electronic Library Online (Scielo) Av. Onze de Junho, 269 – Vila Clementino 04041-050 São Paulo SP – Brasil	<a href="https://scielo.org/">https://scielo.org/</a>
<b>Institutos/Organizaciones/servicios de salud</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>
	OMS Organización Mundial de la Salud	<a href="https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4956e/2.2.html#Js4956e.2.2">https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4956e/2.2.html#Js4956e.2.2</a>

### IV.3.3.- Filtros

En función de la base de datos/motor de búsqueda existen filtros predeterminados (tipo de artículo, periodo, etc.) o no. En este último caso, se incorporaron como palabras clave (por ejemplo en el caso de tipo de artículo) o bien se realizó el filtrado manual (por ejemplo por año de publicación).

### IV.3.4.- Selección del marco temporal

Desde el año 2019 hasta abril de 2023.

-Inicio: 2019, teniendo en cuenta la guía publicada por la OMS para la prevención de la demencia (12).

-Fin: De acuerdo con la fecha de solicitud de defensa de TFG.

### IV.4. Identificación, cribado

Para facilitar tanto la identificación registros duplicados como para la selección de títulos y resúmenes se empleó tanto el software EPPI-Reviewer 4 (*Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre, University of London, London, UK*) como la identificación manual.

#### **IV.5. Criterios de inclusión**

-Atendiendo a los criterios PICO

- Población:  $\geq 40$  años. Se seleccionó el criterio de elegibilidad de participantes de  $\geq 40$  años porque se ha demostrado que el deterioro cognitivo ya está presente a dicha edad (13).
- Intervenciones: Tres patrones dietéticos relación con el deterioro cognitivo la dieta mediterránea, la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y la intervención Mediterranean-DASH para el retraso neurodegenerativo (MENTE).
- Comparaciones: No, Si. De existir se recogen los grupos.
- Outcomes (resultados): Valoración de la función cognitiva mediante escalas de valoración estandarizadas.

#### **IV.4. Criterios de calidad**

La calidad metodológica se clasificó atendiendo a:

- Ensayos clínicos y estudios de casos y controles. Cuatro categorías de muy baja, baja, moderada y alta calidad (GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (14). Solo se incluyeron los estudios de moderada o alta calidad
- Revisiones: Criterios de inclusión atendiendo a PRISMA checklist. Los recogidos en el PRISMA checklist 2020 (10): título, resumen, introducción, resultados, discusión y aplicabilidad práctica de los estudios (27 items). Se incluyeron los artículos que cumplían los 27 items (ver Anexo).

## V. RESULTADOS

### V.1.Resultados generales de la búsqueda

Atendiendo al algoritmo PRISMA indicado en el apartado de “Métodos” (10), se indican los resultados de la búsqueda (Figura 1). Se encontraron 50 ECAs (Pubmed) y 92 ECAs en ICTRP. De ellos, estaban duplicados 50. Se identificaron por otros métodos estudios en webs y revistas específicas (10 estudios). De ellos estaban duplicados en los hallazgos a través de base de datos 9. Una vez eliminados todos los duplicados se disponía de 54 artículos. Tras la aplicación de GRADE (ensayos clínicos) y PRISMA (revisiones y metaanálisis) se incluyern 13 artículos.

Los ECAs que se incluyeron fueron 9 (15-23); se encontraron 10 metaanálisis (pubmed), de las cuales se incluyeron 3 (25-27) ya que las restantes abordaban, demencia, estilo de vida, o estaba centrada en solo en la ingesta de nueces.

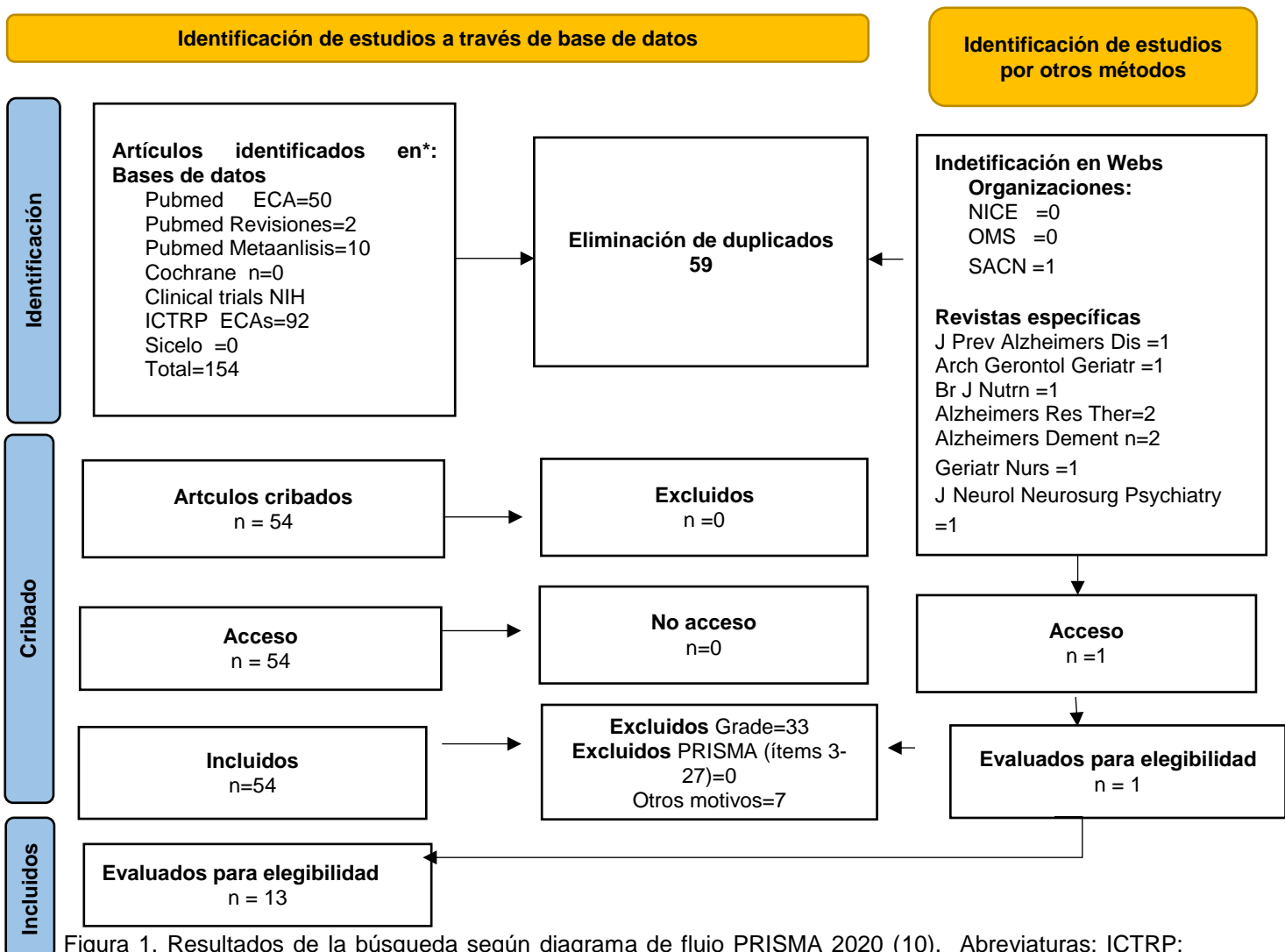


Figura 1. Resultados de la búsqueda según diagrama de flujo PRISMA 2020 (10). Abreviaturas: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; OMS, Organización Mundial de la Salud.

## V.2. RESULTADOS POR OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En la Tabla 2 se muestran los principales resultados atendiendo al criterio tipo de estudio y base de datos.

Tabla 2. Artículos encontrados atendiendo a cada base de datos y tipo de estudio.

Buscador	Pubmed			Clinical Trial	Cochrane library	Scielo	Nice
Tipo	Ensayos clínicos	Revisiones sistemáticas	Metaanálisis	Ensayos clínicos	Ensayos clínicos	Revisiones sistemáticas	Revisiones sistemáticas
Filtro temporal	2019-2023						
Nº de artículos	50*	2	9	92*		0	0
Artículos duplicados	50*						
Artículos para screening	0	2	9	42			
screening GRADE PRISMA (1-27)	0	2	9	9			
Incluidos que reúnen criterios GRADE PRISMA (1-27)	0	2	2	9			
Artículos eliminados por otras razones	0	0	7**	0			

\* Los ensayos clínicos se publicaron en Pubmed

\*\*Las restantes abordaban cáncer gastrointestinal, demencia, estilo de vida, centrado en solo en la ingesta de nueces

## V.2. 1. Para el objetivo específico 1: Identificar tipos de dieta que prevengan el DCL

Indicaremos los resultados atendiendo al tipo de estudio. En la Tabla 3, se recogen los test de la función cognitiva recogidos en los diferentes estudios.

### (A) ECAs:

#### ▪ Dieta mediterránea

##### -PREDIMED (PREDIMED-NAVARRA):

Los/as ancianos/a con mayor adherencia a la dieta mediterránea suplementada con frutos secos o aceite de oliva virgen extra durante un periodo de 6,5 años presentaron un descenso menor del MMSE (Diferencia Media Ajustada = 0,62); IC del 95 %: 0,18, 1,05;  $p = 0,005$  y diferencia media ajustada = 0,57; IC del 95 %: 0,11, 1,03;  $p = 0,01$ ), en comparación con los que seguían una dieta baja en grasas (28).

##### -Estudio *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay MIND* (24).

ECA multicéntrico dirigido a verificar los efectos de la DM en la función cognitiva (604 personas, 65 a 84 años de edad, con riesgo de enfermedad de Alzheimer). Las características únicas del estudio MIND incluyen: 1) un patrón dietético, en lugar de un solo nutriente o alimento, probado en una población en riesgo; 2) alimentos presentados como componentes clave de la dieta MIND (es decir, aceite de oliva virgen extra, arándanos y nueces) proporcionados a los participantes; y 3) resonancias magnéticas de la estructura y el volumen del cerebro que pueden proporcionar evidencia mecánica potencial sobre los efectos de la dieta.

Tabla 3. Test de valoración de la función cognitiva realizadas en los estudios.

Objetivo/Dominio cognitivo	Tests
<b>Cribado</b>	Mini-examen del estado mental (MMSE)
<b>Función ejecutiva</b>	Evaluación cognitiva de Montreal Prueba de carrera
	Fluidez de letras iniciales
	Fluidez de letras excluidas
	Torre de Londres
	Prueba de creación de senderos - Parte B
	Prueba NIH Toolbox Flanker
<b>Memoria episódica</b>	Prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey Subprueba de secuenciación de letras y números de la escala de inteligencia para adultos de Wechsler Recordatorio inmediato y diferido de la historia de East Boston Aprendizaje, recuperación y reconocimiento de listas de palabras del Consorcio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer
<b>Memoria semantica</b>	Categoría Fluidez (frutas, animales)
	Prueba de nombres multilingües
<b>Memoria de trabajo</b>	Reenvío de intervalo de dígitos Intervalo de dígitos hacia atrás
<b>Velocidad percepción</b>	Prueba de modalidades de dígitos de símbolos Comparación de números Lectura de palabras de Stroop Denominación de color de Stroop Subpruebas básicas de codificación y búsqueda de símbolos de WAIS IV Prueba de creación de senderos, parte A
<b>Habilidad vis-espacial</b>	Juicio de Orientación de Línea Matrices Progresivas Estándar Prueba de retención visual de Benton

-Ensayo NU-AGE:

DM adaptada (NU-AGE), tuvo efectos beneficiosos sobre la cognición tanto para los grupos de intervención como de control al año de seguimiento, pero no informó diferencias significativas en los efectos entre los grupos. Incluyó 1279 adultos mayores sanos, de 65 a

79 años, de cinco centros europeos. Los participantes fueron asignados al azar en dos grupos: "control" (n = 638), siguiendo una dieta habitual; y "intervención" (n = 641), dado asesoramiento dietético personalizado individualmente (dieta NU-AGE). La adherencia a la dieta NU-AGE se midió durante el seguimiento y se clasificó en terciles (bajo, moderado, alto). La función cognitiva se determinó al inicio y al año de seguimiento con la batería neuropsicológica del Consorcio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer y cinco pruebas cognitivas individuales específicas de dominio adicionales. Después del seguimiento de 1 año, 571 (89,1 %) controles y 573 (89,8 %) del grupo de intervención participaron en la evaluación posterior a la intervención. Tanto el grupo de control como el de intervención mostraron mejoras en la cognición global y en todos los dominios cognitivos después de 1 año, pero las diferencias en los cambios cognitivos entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, los participantes con una mayor adherencia a la dieta NU-AGE mostraron mejoras estadísticamente significativas en la cognición global [ $\beta$  0,20 (95% IC 0,004, 0,39), valor de  $p = 0,046$ ] y memoria episódica [ $\beta$  0,15 (95% IC 0,02, 0,28), valor de  $p = 0,025$ ] después de 1 año, en comparación con aquellos adultos con menor adherencia.

## Para el objetivo específico 2: Conocer el grado de adherencia a la dieta

### (A) Técnicas de valoración del grado de adherencia

Se valora en los diferentes estudios (24, 26, 27, 28), mediante sistemas diferentes, que se indican a continuación:

- Valoración de la adherencia a la DM llamada de Trichopoulou. La adherencia se categoriza desde 0 (adherencia mínima a la DM) a 9 (adherencia máxima) y se basa en la ingesta media específica por sexo de la población de estudio en 9 componentes. Para pescado, cereales, frutas + frutos secos, verduras, legumbres y ácidos grasos, se asigna un valor de 1 a las personas que tienen una ingesta superior a la mediana, mientras que se asigna un valor de 0 a las personas con ingesta por debajo de la mediana. Para la carne y los lácteos, se asigna un valor de 1 a las personas con una ingesta por debajo de la mediana, mientras que se asigna un valor de 0 a las personas con una ingesta por encima de la mediana. En cuanto al alcohol, se asigna un valor de 1 a las personas que consumen una cantidad moderada.
- Valoración de la DM alternativa denominada de Panagiotakos. En este caso la adherencia es categorizada desde 0 (mínima adherencia a la DM) a 55 (máxima adherencia) y se basa en el consumo de 11 componentes. Para cada componente de la dieta, a cada persona se le asigna un valor que oscila entre 0 y 5 en función de límites de ingesta predefinidos. Para aceite de oliva, pescado, cereales no refinados, frutas, verduras, legumbres y patatas se asigna un valor de 5 a las personas con alto consumo, mientras que para carne y productos cárnicos, aves y lácteos enteros se asigna una puntuación de 5 a las personas sin consumo. Para el alcohol, se asigna un valor de 5 a las personas que consumen una cantidad moderada, mientras que un valor de 0 se asigna a las personas que no consumen o consumen mucho.
- Puntuación de Folsom se basa en puntos de corte predefinidos de la ingesta de 11 componentes y varía de 0 (cumplimiento mínimo de la dieta DASH) a 11 (cumplimiento máximo). Para cada componente de la dieta se asigna un valor de 0, 0,5 o 1 en función de la ingesta. Para cereales totales, cereales integrales, frutas, verduras, lácteos y frutos secos + semillas + frijoles secos

se asigna un valor de 1 a las personas con alta ingesta. Para sodio, dulces, porcentaje de kcal de grasa, porcentaje de kcal de SFA y carnes + aves + pescado se asigna un valor de 1 a las personas con bajo consumo.

- Puntuación de Fung que se basa en 8 componentes dietéticos y para cada componente se asigna una puntuación de 1 a 5 según el quintil de ingesta. Para granos integrales, frutas, verduras, nueces y legumbres, y productos lácteos bajos en grasa, se asigna una puntuación de 5 a las personas con el quintil más alto de ingesta, mientras que para sodio, carnes rojas y procesadas, y bebidas azucaradas, se asigna una puntuación de 1. asignado a las personas con el quintil más bajo de ingesta. Así, esta puntuación oscila entre 8 (mínima adherencia a la dieta DASH) y 40 (máxima adherencia).
- La puntuación de la dieta MIND de Morrissey basa en 15 componentes dietéticos y varía de 0 (cumplimiento mínimo de la dieta MIND) a 15 (cumplimiento máximo). Un valor de 0, 0,5 o 1 asignado a las personas para la ingesta de cada componente de la dieta en función de límites predefinidos. Para el aceite de oliva, el pescado, los cereales integrales, las bayas, las verduras de hoja verde, otras verduras, los frutos secos, las legumbres y las aves, se asigna un valor de 1 a las personas con una ingesta elevada. Para mantequilla + margarina, queso, carnes rojas y derivados, frituras rápidas y bollería y dulces se asigna el valor 1 a las personas con baja ingesta. Para el vino, se asigna un valor de 1 a las personas con consumo moderado.

## **(B) Relación entre adherencia y DCL o demencia**

### **▪ Adherencia a la DM**

- García-Casares et al., (27) incluyeron 11 estudios en el metanálisis (12 458 participantes). Una mayor adherencia a la DM se asoció con un riesgo significativamente menor de deterioro cognitivo leve (RR = 0,91, IC del 95 % = 0,85-0,97) y un riesgo menor de enfermedad de Alzheimer (RR = 0,89, IC del 95 % = 0,84-0,93).
- van den Brink et al., (24) observaron que mayor adherencia a la DM se asoció con mejores puntuaciones cognitivas en 9 de 12 estudios transversales, 17 de 25 estudios longitudinales y 1 de 3 ensayos. Una

mayor adherencia a la dieta MIND se asoció con mejores puntajes cognitivos en 1 estudio transversal y 2 de 3 estudios longitudinales. Sin embargo, una mayor adherencia a la DM se asoció con un menor riesgo de DA en 1 estudio de casos y controles y en 6 de 8 estudios longitudinales.

- **Adherencia al patrón dietético DASH.**

- van den Brink et al., (24) en su estudio de revisión observaron que una mayor adherencia a la dieta DASH se asoció con una mejor función cognitiva en 1 estudio transversal, 2 de 5 estudios longitudinales y 1 ensayo. Además, una mayor adherencia a las dietas DASH o MIND se asoció con un menor riesgo de EA en 1 estudio longitudinal.

### **Comparación de la adherencia a varios tipos de dieta**

- En total, se incluyeron en el estudio de Deng et al., (26) 124 977 participantes y 15 estudios sobre la relación entre patrones dietéticos saludables y deterioro cognitivo.

En comparación con el grupo de cumplimiento más bajo, los riesgos relativos de trastornos cognitivos fueron 0,84 (95 % CI 0,84-0,97) para los participantes con mayor cumplimiento de MED, 0,79 (95 % CI 0,79-1,00) para los participantes con mayor cumplimiento de DASH, 0,48 (IC95% 0.32-0.71) para participantes con mayor adherencia a MIND, respectivamente.

El análisis de subgrupos mostró que el riesgo de DCL fue de 0,76 (IC del 95 %: 0,65 a 0,90) para los participantes con mayor adherencia a MED y de 0,63 (IC del 95 %: 0,48 a 0,82) para DASH.

No se observó asociación significativa en la relación de MED, DASH con demencia.

### Para el objetivo específico 3. Conocer los componentes de la dieta con potencial efecto neuroprotector

Con respecto a los componentes de estos patrones dietéticos, el aceite de oliva puede estar asociado con un menor deterioro cognitivo. En conclusión, la evidencia científica actual sugiere que una mayor adherencia a las dietas mediterránea, DASH o MIND se asocia con un menor deterioro cognitivo y un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer, donde las asociaciones más fuertes se observan para la dieta MIND (28).

2 revisiones sistemáticas (28,30) analizaron el efecto de componentes de las dietas referidas anteriormente sobre el potencial efecto neuroprotector. En la Tabla 4 se indican los componentes de las dietas y su efecto. Este efecto se establecía a partir de las puntuaciones en los test de valoración de la función cognitiva. El efecto neuroprotector puede ser directo o indirecto a través del efecto antioxidante, etc. que se recogen en la citada Tabla.

Tabla4 Componentes de la dieta mediterranea/DASH/MIND y sus potenciales efectos neuroprotectores..

Componente de la dieta	Protección vascular	Protección anti-inflamatoria	Protección antioxidante	Neuroprotección
Cereal	X	X	X	X
Vegetales La dieta MIND destaca los vegetales de hoja grande]	X	X	X	
Frutas La dieta MIND destaca las frambuesas	X	X	X	
Pescado graso (samón, atún, sardinas)	X	X	X	X
Legumbres/habas	X	X	X	X
Nueces	X	X	X	X
Aceite de olive Dieta mediterranea y MIND		X	X	
Vino tinto (polifenoles)]		X	X	

Cabe destacar la revisión sistemática realizada por *Statement on Diet, Cognitive Impairment and Dementias* (SACN) (10), que incluye 22 revisiones sistemáticas y metanálisis ya analiza el efecto de determinados nutrientes sobre el DCL, la demencia, etc. A continuación se indican los componentes de la dieta que se asocian a menor riesgo de DC o demencia (10,28):

- **Pescado y  $\omega$ -3**

El consumo de pescado se asoció con un menor riesgo de demencia y una mejor atención, pero no con la cognición global, memoria visual, función ejecutiva, memoria verbal episódica, memoria de trabajo.

- **Vegetales**

El consumo de vegetales se asoció con una mejor función cognitiva, una mejor memoria visual y un menor riesgo de DCL. Específicamente, los vegetales de hoja verde no se asociaron con un menor riesgo de deterioro cognitivo.

- **Aceite de oliva**

El consumo de aceite de oliva se asoció con una mejor función cognitiva o un menor deterioro cognitivo. Los resultados sobre el aceite vegetal y los aceites de semillas son mixtos y muestran asociaciones tanto inversas como adversas.

- **Nueces**

El consumo de nueces se asoció transversalmente con una mejor función cognitiva y un menor riesgo de deterioro cognitivo.

Por otra parte, en la Tabla 5 se indican las características detalladas de las dietas con efecto neuroprotector; indicando el número de servicios que se deben de consumir.

Tabla 5 Características de la dieta mediterranea/DASH/MIND.

	MD	DASH	MIND
<b>Cantidad elevada</b>	Aceite de oliva	—	Aceite de oliva
	Pescado	—	Pescado
	Pan,	Cereales	Cereales
	Fruta	Fruta	Berries
	Vegetales	Vegetales	Vegetales de hoja verde
	—	—	Other vegetables
	Legumbres	Legumbres	—
	Nueces	Nueces	Nueces
	Habas	—	Habas
	—	-	—
<b>Cantidad mderada</b>	—	—	Pollo
	Lactoeos	—	—
	Pollo	Pollo	—
	Alcohol	—	Alcohol
<b>Restriccion</b>	—	Pescado	—
	Carne roja	Carne roja	Carne roja y productos derivados
	Carne procesada	—	—
	—	Grasa saturadas	—
	—	Grasas	—
	—	Colesterol	—
	—	Sodio	—
	—	—	Queso
	—	—	Mantequilla/Margarina
	—	—	Alimentosfritos

## VI.-DISCUSIÓN

Este Trabajo Fin de Máster se ha orientado a la nutrición y la dieta para analizar el efecto de una combinación de nutrientes y porque se incorporan posibles interacciones entre nutrientes. A este respecto son tres las principales dietas recogidas en la literatura. El número de estudios de intervención que investigan la DM, DASH o MIND es muy limitado, por lo que se necesitan más estudios de intervención sobre cada uno de estos patrones dietéticos.

La clave para analizar el vínculo entre las dietas neuroprotectoras y la salud cognitiva es la precisión de la ingesta dietética. La inexactitud aquí puede conducir a inconsistencias en los resultados entre los estudios. Las herramientas comunes incluyen cuestionarios de frecuencia de alimentos, recordatorios dietéticos de 24 horas o diarios de alimentos. Las medidas de ingesta dietética variaron ampliamente en los estudios revisados. Un estudio usó un cuestionario de frecuencia de alimentos, dos estudios usaron una combinación de un cuestionarios de frecuencia de alimentos y un cuestionario, un estudio usó diarios dietéticos y un ECA no especificó el método de ingesta dietética.

Todas las herramientas de ingesta dietética que involucran autoinforme tienen limitaciones inherentes que contribuyen a las imprecisiones. Para los cuestionarios de frecuencia de alimentos, utilizados predominantemente en estudios epidemiológicos a gran escala, estas limitaciones incluyen imprecisión relacionada con el tamaño de la porción, falta de generalización a cohortes multirraciales/étnicas y la adición de elementos no estándar exclusivos del MD, DASH o MIND (21,27,28), que pueden no existir en el cuestionarios de frecuencia de alimentos y contribuir a la clasificación errónea. Las limitaciones de las 24 horas son el costo y la logística de los datos y la incapacidad de tener en cuenta la variación diaria en la dieta. Las limitaciones de los diarios de alimentos incluyen el costo, la logística y la alta carga del encuestado. Para mejorar la precisión de la ingesta individual estimada, la investigación respalda el uso de una combinación de herramientas como los cuestionarios de frecuencia de alimentos y múltiples recordatorios de 24 horas.

Por otra parte, tal y como se observa en la Tabla 3 de resultados existe una amplia variabilidad en los test empleados en la valoración de la función cognitiva. Este aspecto puede dificultar la extrapolación de la interpretación de los resultados en los diferentes estudios.

Dentro de los ECA revisados en este trabajo, cuatro usaron una batería de pruebas neuropsicológicas, pero el ensayo PREDIMED-NAVARRA de 2013 (23) usó solo el Mini-Mental MMSE y *Clock Drawing Test*. Ambos se consideran medidas crudas para evaluar el deterioro cognitivo que carecen de sensibilidad a pequeños cambios] con el potencial de subestimar el cambio cognitivo. Además, el ensayo PREDIMED de 2013 no administró estas pruebas al inicio del estudio, por lo que solo pudo analizar la función cognitiva, no los cambios en la cognición, durante los 6,5 años del estudio.

Se considera que una batería de evaluaciones neurológicas brinda una imagen más completa de los efectos de la dieta en funciones cognitivas específicas, aunque una desventaja de las baterías de prueba es que a menudo brindan resultados mixtos, lo que genera desafíos en la interpretación de los hallazgos generales.

En el libro reciente publicado por la Academia Nacional de Ciencias, *Preventing Cognitive Decline: A Way Forward*, los autores identifican la falta de medidas consistentes de resultados cognitivos en los ensayos actuales y recientes como un gran desafío para comprender los efectos de las intervenciones en el estilo de vida, como la dieta sobre la cognición, lo que hace imposible agrupar los resultados de los estudios. Para obtener resultados significativos, se recomienda que las medidas utilizadas para evaluar el deterioro cognitivo reflejen las últimas pautas de diagnóstico para evaluar la EA. Sin embargo, esas pautas están cambiando y los métodos de investigación no han seguido el mismo ritmo. Las Pautas de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, establecidas hace más de 30 años se actualizaron en 2011 para evaluar mejor la enfermedad en sus etapas más tempranas. La evaluación ahora requiere una batería de pruebas en dominios cognitivos (p. ej., memoria de trabajo, memoria semántica, capacidad visuoespacial y velocidad de percepción), además de la memoria episódica, donde se observan los primeros síntomas externos importantes de la demencia. Además, las nuevas directrices recomiendan que se utilicen biomarcadores como la resonancia magnética estructural (IRM).

Por otra parte, para valorar la ingesta, tal y como se ha referido en el apartado de resultados se utilizan diferentes técnicas (Trichopoulou o Panagiotakos) en los estudios analizados (15-30). La puntuación original de la DM se basa en la ingesta mediana de la población, no considera los extremos en la ingesta e incluye la relación ácidos grasos en lugar de la ingesta de aceite de oliva. La puntuación de Panagiotakos utiliza puntos de corte predefinidos para la ingesta, divide la ingesta en quintiles e incluye específicamente la ingesta de aceite de oliva (30). En cambio a adherencia a la dieta DASH se calculó utilizando la puntuación de Fung o la puntuación de Folsom et al (24)

Finalmente, independientemente de la dieta en estudio, no todos los estudios pudieron 1) recoger todos los componentes de la dieta al construir la puntuación del patrón dietético y 2) distinguir entre los componentes de la dieta de la misma manera (por ejemplo, la ingesta total de cereales en comparación con los cereales sin refinar). Las diferencias en los tamaños del efecto entre las dietas pueden explicarse, por ejemplo, por la ausencia de aceite de oliva en la dieta DASH, ya que el aceite de oliva se asoció con una mejor función cognitiva y un menor deterioro cognitivo (24). Además de la nutrición, la pirámide de la DM también incluye otros factores culturales y de estilo de vida, como la convivencia, las actividades culinarias, la actividad física y el descanso adecuado (23,24).

La principal limitación de este trabajo está condicionada por las diferencias metodológicas entre los estudios incluidos, es decir, el diseño del estudio y la población del estudio, la metodología de evaluación dietética y la medición de los resultados, los resultados deben interpretarse con precaución.

## **VII.-CONCLUSIONES**

- 1) Los diferentes métodos de puntuación para los patrones dietéticos, el método de encuesta dietética, el área de estudio, el tiempo de seguimiento y el tamaño de la muestra pueden ser las principales fuentes de heterogeneidad.
- 2) MED y DASH se asociaron con un riesgo reducido de DCL.
- 3) Una mayor adherencia a MD, DASH y MIND se asoció con un menor riesgo de trastornos cognitivos.
- 4) El efecto neuroprotector de las dietas MD, DASH y MIND se atribuye a su efecto antioxidante, antiinflamatorio y neuroprotector directo.
- 5) Las dietas neuroprotectoras podrían ser una herramienta terapéutica no farmacológica en el DCL.

## **VIII.-BIBLIOGRAFÍA**

1. Vega JN, Newhouse PA. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(10):490.
2. Janelidze M, Botchorishvili M, N. Cognitive Impairment. En *Alzheimer's disease-The 21st Century Challenge*. Dorszewska J (Ed). In Tech Open. 978-1-78923-463-3.2018.

3. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013 29(4):753-72.
4. Chen X, Maguire B, Brodaty H, O'Leary F. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(2):583-619.
5. Zohoori FV. Chapter 1: Nutrition and Diet. *Monogr Oral Sci.* 2020;28:1-13.
6. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV, et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep.* 2019 ;8(2):53-65.
7. Robbins JP, Solito E. Does Neuroinflammation Underlie the Cognitive Changes Observed With Dietary Interventions? *Front Neurosci.* 2022 10;16:854050.
8. World Health Organization. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. WHO/FWC/ALC/15.01. Luxemburgo. 2015.
9. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep.* 2019;8(2):53-65.
10. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) U. SACN Statement on Diet, Cognitive Impairment and Dementias. [publicado 2015]. [acceso 21/05/2023]. Disponible en:  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/685153/SACN\\_Statement\\_on\\_Diet\\_\\_Cognitive\\_Impairment\\_and\\_Dementias.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/685153/SACN_Statement_on_Diet__Cognitive_Impairment_and_Dementias.pdf)
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 71:372-380.
12. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. World Health Organization (Eds). 2019. ISBN: 978 92 4 155054 3.
13. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2012 5;344:d7622
14. Sanabria AJ, Rigau D, Rota-cheb R, Selvaa A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coelloa P, GRADE system: Classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cirugía Española.* 2018; 47(1):48-55.
15. Sugimoto T, Sakurai T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, et al. The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT): The Study Protocol

- for an 18-Month, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(4):465-476
16. Kumagai R, Osaki T, Oki Y, Murata S, Uchida K, Encho H et al. The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia PRIME Tamba (J-MINT PRIME Tamba): Study protocol of a randomised controlled multi-domain intervention trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023;104:104803.
  17. Almendrales C, Noble Y, Radd-Vagenas S, Mavros Y, Flood VM, O'Leary Fet al. Nutrition Module design in Maintain Your Brain: an internet-based randomised controlled trial to prevent cognitive decline and dementia. *Br J Nutr.* 2022 28;127(8):1259-1268.
  18. Stephen R, Liu Y, Ngandu T, Antikainen R, Hulkkonen J, Koikkalainen J, Kemppainen N, et al. FINGER study group. Brain volumes and cortical thickness on MRI in the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers Res Ther.* 2019 ;11(1):53.
  19. Lehtisalo J, Levälähti E, Lindström J, Hänninen T, Paajanen T, Peltonen M et al. Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial-The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):410-417.
  20. Ngandu T, Lehtisalo J, Korkki S, Solomon A, Coley N, Antikainen Ret al. The effect of adherence on cognition in a multidomain lifestyle intervention (FINGER). *Alzheimers Dement.* 2022 ;18(7):1325-1334.
  21. Chou CC, Li YJ, Wang CJ, Lyu LC. A mini-flipped, game-based Mediterranean diet learning program on dietary behavior and cognitive function among community-dwelling older adults in Taiwan: A cluster-randomized controlled trial. *Geriatr Nurs.* 2022;45:160-168.
  22. Rosenberg A, Solomon A, Soininen H, Visser PJ, Blennow K, Hartmann T et al. LipiDiDiet clinical study group. Research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: findings from the LipiDiDiet randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther.* 2021 25;13(1):64.
  23. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1318-25
  24. 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.* 2019 1;10(6):1040-1065.
25. Wezeman SL, Uleman JF, Scarmeas N, Kosmidis MH, Dardiotis E, Peeters GMEEGet al. Population Attributable Fractions for Modifiable Risk Factors of Incident Dementia in Cognitively Normal and Mild Cognitively Impaired Older Adults: Data from Two Cohort Studies. *J Alzheimers Dis.* 2022;89(1):151-162.
  26. Deng Y, Rong S, Cheng G, Li B, Li T, Zhou J et al. Association between adherence to three healthy dietary patterns and risk of cognitive disorders:Meta-analysis *Wei Sheng Yan Jiu.* 2022 51(5):725-732.
  27. García-Casares N, Gallego Fuentes P, Barbancho MÁ, López-Gigosos R, García-Rodríguez A et al. Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021.10;10(20):4642.
  28. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1318-25.
  29. Marseglia A, Xu W, Fratiglioni L, Fabbri C, Berendsen AAM, Bialecka-Debek A et al. Effect of the NU-AGE diet on cognitive functioning in older adults: A randomized controlled trial. *Front. Physiol.* 2018; 9:349.
  30. Duplantier SC, Gardner CD. A Critical Review of the Study of Neuroprotective Diets to Reduce Cognitive Decline. *Nutrients.* 2021. 30;13(7):2264.

## ANEXO 1

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found:	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
data, code and other materials		template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>