

Universitat de Lleida

**INFLUÈNCIA DE L'ALIMENTACIÓ EN EL
DESENVOLUPAMENT DE LA DEMÈNCIA
TIPO ALZHEIMER**

- REVISIÓ SISTEMATITZADA DE LA LITERATURA -

Autora: Aura Fontanet Clarissó

Tutoritzat per: Carmen Nuin

Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia

Grau en Infermeria

Treball final de grau

Curs acadèmic 2018-2019

Lleida, 20 de maig de 2019

Agraïments

Arribar fins on he arribat no hagués estat possible sense el suport i consells constants de la meva família, a qui els hi dec tot el que he aconseguit fins ara. Per últim donar les gràcies a la meva tutora, Carmen Nuin, per l'esforç, dedicació, ajuda i temps invertit per la realització d'aquest treball.

“Del Alzheimer he aprendido a dejar la razón de lado

***y comunicarme con la emoción”.** Javier*

Índex

1. Índex de taules.....	4
2. Índex de figures	4
3. Llista d'abreviatures	4
4. Resum/Abstract.....	7
5. Introducció.....	10
6. Marc teòric.....	11
6.1. Evolució de deteriorament cognitiu Lleu (DCL) a demència.....	11
6.2. La malaltia d'Alzheimer	13
6.2.1. Descripció	13
6.2.2. Epidemiologia	17
6.2.3. Causes i factors de risc	18
6.2.4. Impacte de la malaltia d'Alzheimer.....	20
6.2.5. Tractament	22
6.2.6. Alzheimer i alimentació	24
7. Justificació.....	26
8. Objectius	27
8.1. Objectiu general	27
8.2. Objectius específics	27
9. Metodologia.....	27
9.1. Criteris d'inclusió.....	28
9.2. Criteris d'exclusió	28
9.3. Metodologia de cerca	28
10. Limitacions	31
11. Resultats.....	32

12.	Discussió	35
13.	Conclusions	41
14.	Bibliografia	42
15.	Annexes	48
	Annex 1. Avaluació qualitat metodològica estudis: qüestionari CASPe (Font: (34))	48

1. Índex de taules

Taula 1.	Estratègia PICO.....	28
Taula 2.	Estratègia de cerca.....	29
Taula 3.	Anàlisi de la qualitat dels articles inclosos en la revisió mitjançant el qüestionari: CASPe	32
Taula 4.	Descripció dels articles seleccionats.....	33

2. Índex de figures

Figura 1.	Piràmide de la dieta mediterrània (30)	25
Figura 2.	Diagrama de fluxos recerca bibliogràfica	31

3. Llista d'abreviatures

ABVD: Activitats bàsiques de la vida diària

ADAS-cog: *Assessment Scale-cognitive sub-scale*

ADL: *Activities of Daily Living*

AGPI: Àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga

APOE: Apolipoproteïna

AS: Anàlisi de Sang

BADLS: *Bristol's Activities of Daily Living Scale*

BDI: *Beck Depression Inventory*

BSD: *Baltic Sea Diet*

CDR-S: *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*

CLOX2: *Clock Drawing Task*

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DCL: Deteriorament cognitiu lleu

DHA: Docosahexaenoic

DM2: Diabetis Mellitus tipus 2

EPA: Eicosapentanoic

ES: Educació Sanitària

FHA: Filaments Helicoidals Aparellats

GDS: Escala de Deteriorament Global

HARS: *Hamilton Anxiety Rating Scale*

HDL: *High-density Lipoprotein* (Lipoproteïna d'Alta densitat)

HDRS: *Hamilton Depression Rating Score*

HDS-R: *Hasegawa's Dementia Scale-Revised*

HTA: Hipertensió Arterial

IACE: Inhibidors de l'Acetilcolinesterasa

IADL: *Instrumental Activities of Daily Living*

ISRS: Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina

LCPUFA: Àcids grassos insaturats de cadena llarga

LDL: *Low-density Lipoprotein* (Lipoproteïna de baixa densitat)

MCDV: Malalties Cardiovasculars

Med: Mediterrània

MIND: *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*

MMSE: *Mini Mental State Exam*

NPDP: *Nordic Prudent Dietary Pattern*

NTB: Neuropsychological Test Battery

OMS: Organització Mundial de la Salut

ONF: *Ovillos Neurofibrilares*

RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*

RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological*

RMN: Ressonància Magnètica

SAT: *Selective Attention test*

SDS: *Self-Rating Depression Scale*

TICS: *Telephone Interview Cognitive Status*

TWM: *Test Working Memory*

VF: *Verbal Fluency*

β A: Beta amiloide

4. Resum/Abstract

Antecedents: L'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa que cursa amb una evolució i diagnòstic clars, però avui en dia encara es desconeixen les causes i el tractament d'aquesta. Es creu que un dels factors de risc associats al desenvolupament de l'Alzheimer es troba associat a l'estil de vida de les persones, entre aquest la dieta que segueixen.

La línia d'investigació científica sobre la influència de l'alimentació en el desenvolupament de malalties de caràcter neurodegeneratiu com la demència tipic Alzheimer és cada vegada més extensa, no obstant, encara és necessària la realització de més estudis per demostrar aquesta influència.

Objectius: L'objectiu d'aquesta revisió sistematitzada de la literatura és analitzar el benefici de la dieta i/o suplementos alimentaris com a patró dietètic vàlid per la prevenció tant primària com secundària del deteriorament cognitiu.

Material i mètodes: Estudi de revisió bibliogràfica en les principals bases de dades com PubMed, Scopus i Cinahl, mitjançant la tècnica sistemàtica descrita per Arksey i O'Malley.

Resultats: S'han seleccionats un total de 36 articles dels quals s'han exclòs un total de 19 perquè no complien els criteris d'inclusió de l'estudi. Finalment, s'han utilitzat 10 articles, 8 dels quals són assajos clínics, 1 és un estudi de cohorts, i 1 és un estudi transversal aleatoritzat.

Discussió i conclusions: S'ha demostrat una associació entre l'alimentació i el desenvolupament del deteriorament cognitiu, essent certs aliments de la dieta mediterrània neuroprotectors, tot i que es necessiten més estudis per demostrar l'eficàcia d'aquesta.

Paraules clau: *Malaltia d'Alzheimer, demència, deteriorament cognitiu, dieta, menjar, dieta mediterrània, nutrició, àcids grassos omega 3, prevenció, efecte, influència.*

Resumen

Antecedentes: El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que cursa con una evolución y diagnóstico claros, pero hoy en día aún se desconocen las causas y el tratamiento de la misma. Se cree que uno de los factores de riesgo asociados al desarrollo del Alzheimer se encuentra asociado al estilo de vida de las personas, entre éste la dieta que siguen.

La línea de investigación científica sobre la influencia de la alimentación en el desarrollo de enfermedades de carácter neurodegenerativo como la demencia tipo Alzheimer es cada vez más extensa, sin embargo, aún es necesaria la realización de más estudios para demostrar esta influencia.

Objetivos: El objetivo de esta revisión sistematizada de la literatura es analizar el beneficio de la dieta y/o suplementos alimenticios como patrón dietético válido para la prevención tanto primaria como secundaria del deterioro cognitivo.

Material y métodos: Estudio de revisión bibliográfica en las principales bases de datos como PubMed, Scopus y Cinahl, mediante la técnica sistemática descrita por Arksey y O'Malley.

Resultados: Se han seleccionado un total de 36 artículos de los que se han excluido 19 porque no cumplían los criterios de inclusión del estudio. Finalmente, se han utilizado 10 artículos, 8 de los cuales son ensayos clínicos, 1 es un estudio de cohortes, y 1 es un estudio transversal aleatorizado.

Discusión y conclusiones: Se ha demostrado una asociación entre la alimentación y el desarrollo del deterioro cognitivo, siendo ciertos alimentos de la dieta mediterránea neuroprotectores, aunque se necesitan más estudios para demostrar la eficacia de la misma.

Palabras clave: *Enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo, dieta, comida, dieta mediterránea, nutrición, ácidos grasos omega 3, prevención, efecto, influencia.*

Abstract

Background: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that cares with clear evolution and diagnosis, but nowadays the causes and the treatment of this pathology are still unknown. It is belived that one of the risk factors associated with the development of Alzheimer's disease is associated with the lifestyle of people, among which the diet they follow.

The line of scientific research on the influence of food on the development of diseases of a neurodegenerative nature such as Alzheimer's disease is increasingly extensive, however, further studies are still necessary to prove that influence.

Objectives: The aim of this study is to analyze the benefit of diet and/or dietary supplements as a valid dietary patern for both primary and secondary prevention of cognitive impairment.

Search methods: Study of bibliographic review in the main databases such as PubMed, Scopus and Cinahl, through the systematic technique described by Arksey and O'Malley.

Results: It has been selected a total of 36 articles. 19 of them have been excluded because they do not comply with the inclusion criteria of the study. Finally, 10 articles were used, 8 of which are clinical trials, 1 is a cohort study, and 1 is a randomized cross-sectional study.

Discussion and conclusions: An association between nutrition and the development of cognitive impairment has been demonstrated. There are certain foods with neuroprotective effect in the Mediterranean diet, although more studies are needed to demonstrate the efficacy of the neuroprotective diet.

Keywords: *Alzheimer's disease, dementia, cognitive decline, diet, food, mediterranean diet, nutrition, fatty-acids omega 3, prevention, effect, influence.*

5. Introducció

La nostra societat avança cada cop més, dia rere dia contem amb una sèrie de millores en tots els àmbits, com en la ciència. Investigadors d'arreu del món treballen cada dia per millorar en tècniques, diagnòstics, teràpies i mesures preventives de milers de patologies. Conseqüentment, gràcies a aquests avenços augmenta l'esperança de vida de les persones, i amb aquesta l'envelliment de la població. Però, és aquest avenç de caràcter positiu? Doncs bé, sempre i quan l'envelliment sigui saludable.

L'envelliment es troba directament relacionat amb moltes patologies degeneratives, com bé diu la paraula, entre elles ens trobem amb l'Alzheimer, la qual cada vegada és més prevalent dins de la nostra població degut també a aquest augment de l'esperança de vida.

La demència tipo Alzheimer és una patologia amb una clínica i un diagnòstic clarament establerts, que cursa amb l'aparició progressiva de dèficits a nivell cognitiu els quals acaben afectant finalment en la realització d'activitats bàsiques de la vida diària, i per tant, generant una dependència total de la persona malalta.

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la demència és el grup de malalties que més ha augmentat en mortalitat. En els últims 15 anys l'Alzheimer i altres demències es situen com la segona causa específica de mort a Espanya, i cada any es diagnostiquen uns 40.000 casos nous (1).

L'any 2015 hi havia unes 47 milions de persones diagnosticades de demència arreu del món, les quals podrien arribar a augmentar fins a 150 milions l'any 2050 si la prevalença de la demència actual es manté constant (2).

Estem parlant doncs, d'un problema de salut pública a nivell mundial, a causa del grau de dependència que provoca aquesta malaltia i el gran impacte en l'entorn d'aquesta tant social com econòmic.

Avui en dia no existeix encara cura i per tant és de vital importància poder incidir en allò que coneixem, com els factors de risc de desenvolupar aquesta malaltia.

Cada cop es parla més que un dels factors de risc relacionats amb el desenvolupament de l'Alzheimer és l'estil de vida de la persona, i dins de l'estil de vida trobem entre d'altres factors la dieta. L'estil de vida i concretament la dieta que seguim estan directament relacionats amb el desenvolupament de malalties cardiovasculars, les quals són una de les principals causes de l'Alzheimer. El que pretén aquest estudi és analitzar si realment existeix una relació entre l'alimentació i el deteriorament cognitiu, i si per tant, una millora d'aquesta afegint determinats aliments o suplementes en la dieta podria ajudar a allargar o evitar l'aparició de la malaltia.

6. Marc teòric

6.1. Evolució de deteriorament cognitiu Lleu (DCL) a demència

Arrel de la necessitat d'establir una diferència entre l'envelliment normal i la demència, es van definir una sèrie d'estadis entremetjats caracteritzats per l'aparició de canvis a nivell cognitiu però sense arribar a constituir una demència.

El concepte de deteriorament Cognitiu Lleu (DCL) va ser establert l'any 1999 per Petersen i d'altres col·laboradors, on es definia com: *"un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer, en el cual el deterioro de la memoria es mayor que el esperado para la edad, aunque la función cognitiva general y las actividades de la vida diaria se mantienen intactas"*(3,4).

La persona amb DCL presenta queixes subjectives de memòria, però no compleixen criteris diagnòstics de demència i mantenen una vida normal.

Els criteris de deteriorament cognitiu Lleu definits segons Petersen són els següents(4):

- Queixa de pèrdua de memòria.
- Trastorn de memòria superior al normal per la seva edat i nivell educatiu.
- Activitats bàsiques de la vida diària preservades.
- Funció cognitiva general intacta.

- No demència.

Subtipus de DCL

El deteriorament Cognitiu Lleu (DCL), segons Petersen, presenta 3 subtipus(4–6):

- DCL-a (amnèsic): en aquest grup trobem aquells pacients que presenten un deteriorament significatiu únicament de la memòria, però sense presentar criteris diagnòstics de demència.
- DCL-mult (múltiples dominis): com diu el nom aquest subtipus afecta a múltiples àrees cognitives. El pacient presenta deficiències lleus en múltiples dominis cognitius i conductuals, i a vegades es veuen compromesos el llenguatge, les funcions executives, viso-constructives, o viso-espacials.
- DCL-mnoa (mono-domini no amnèsic/domini únic no amnèsic): afecta a una sola àrea cognitiva però no a la memòria, com el llenguatge, les funcions executives o viso-espacials.

Tot i que el subtipus més comú de DCL és el d'afectació a múltiples dominis, la conversió a demència és major en el subtipus amnèsic(6) el qual s'ha comprovat que té una alta correlació en l'evolució d'aquest a demència tipo Alzheimer, trobant que d'entre un 15-20% en un període de 2 a 6 anys ho desenvolupen. Per tant, la presència de DCL augmenta el risc de patir una demència, especialment de tipo Alzheimer (7).

Les tasses de conversió a demència en pacients amb DCL, d'un 5-16% en població d'entre uns 59-61 anys, són majors que la conversió a demència en la població en general, estimades en un 1-3% anualment (5).

L'edat avançada és l'única variable que s'ha demostrat que augmenta la probabilitat de progressar a demència més aviat en aquelles persones que ja presenten un DCL (6). Aquesta progressió de DCL a Alzheimer s'ha associat amb la presència de símptomes psicològics i conductuals, independentment del genotip APOE-ε4 (Apolipoproteïna- ε4). Aquest genotip s'associa al risc de patir Alzheimer en la població general, però en la població que ja presenta un DCL existeix certa controvèrsia, ja que alguns estudis han

trobat que aquest genotip sí que comporta un risc però d'altres han trobat una associació lleu o nul·la. Un dels factors de risc associats també a l'evolució del Alzheimer són errors en la memòria episòdica i semàntica (5).

Avui en dia el moment en el que el DCL afecta no només a alguna de les funcions cognitives i es converteix en un problema per la realització de les activitats bàsiques de la vida diària (ABVD), i per tant el punt on es descriu que s'ha desenvolupat una demència, segueix sent una controvèrsia. Com hem vist anteriorment, el DCL és el pas previ a la demència, és a dir, correspon al punt entre la funció cognitiva preservada i la demència, tot i així no s'ha trobat encara què és allò que determina el punt d'inici d'aquesta.

Hi han diversos estudis histopatològics que demostren que les manifestacions més precoces i severes del Alzheimer es localitzen al lòbul temporo-medial del cervell, i per tant els estudis diagnòstics de neuroimatge centren la seva atenció en aquesta àrea per tal de definir anormalitats que puguin detectar la conversió de DCL i Alzheimer (5). No obstant, encara segueix essent desconegut el moment en que aquest deteriorament acaba constituït una demència.

6.2. La malaltia d'Alzheimer

La demència és un síndrome clínic que cursa amb un declivi de les funcions superiors, entre elles, i la que més destaca, la memòria. Però la demència no només afecta a un domini cognitiu, sinó que també acostuma a presentar alteracions psicològiques i del comportament, generant una discapacitat progressiva del malalt i per tant un gran impacte a nivell familiar (8) del que posteriorment parlaré. Existeixen molts tipus de demència, entre les quals de les més comuns destaquen: la demència tipo Alzheimer, la demència vascular, demència de cossos de Lewy, demència frontotemporal, sent d'aquestes la més comú la demència tipo Alzheimer i per tant en la qual he decidit centrar la meua recerca.

6.2.1. Descripció

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix la malaltia d'Alzheimer com una malaltia neurodegenerativa primària tipo demència d'origen desconegut, caracteritzada

per un dèficit cognitiu progressiu, comunament caracteritzat per una pèrdua de la memòria prominent i precoç (1). D'entre els dèficits a nivell cognitiu s'acostuma a presentar apràxia, afàsia i agnòsia, a més a més d'alteracions del judici, desorientació, confusió, canvis en el comportament, etc. No obstant, la clínica del Alzheimer és molt heterogènia així com el curs evolutiu d'aquesta ja que la variabilitat d'aquests entre pacients és bastant notable. Aquest fet pot ser degut a causa de varis factors biològics com l'edat, factors genètics, alteracions morfofopatològiques, histopatològiques o metabòliques (9).

Moltes vegades la primera simptomatologia que apareix es sol creure que forma part de l'envelliment normal de la persona, i que per tant manca d'importància, però en cap cas formen part de la normalitat.

➤ Neuropatologia

A nivell fisiològic, l'Alzheimer es caracteritza per una atrofia de l'escorça cerebral amb una pèrdua progressiva de cèl·lules neuronals, degeneració neurofibrilar amb cabdells neurofibrilars (Ovillos Neurofibrilares en castellà-ONF), i formació de plaques senils (10). Els ONF estan formats per parells de filaments enrotllats en forma d'hèlix anomenats filaments helicoidals aparellats (FHA), els quals estan constituïts per agregacions de proteïnes Tau hiperfosforilades mitjançant el pèptid beta-amiloide (β A). A nivell extracel·lular trobem les plaques senils les quals estan formades per grans deposicions anormals de pèptid β A que provoquen mort neuronal i inflamació la qual provoca l'alteració de la comunicació axó-dendrita de les neurones.

Però, què provoca l'atrofia cerebral i la pèrdua de comunicació entre neurones?

Les reaccions oxidatives es relacionen amb la patogènia de moltes malalties neurodegeneratives, entre aquestes l'Alzheimer. S'ha vist en molts pacients que pateixen aquesta malaltia una alta acumulació de proteïnes oxidades en el còrtex frontal les quals provoquen una alteració en l'estructura de lípids i àcids nucleics, que acaben conduint a una mort cel·lular i per tant a l'atrofia cerebral progressiva causant de l'Alzheimer (11).

No obstant, no només es troba present l'estrès oxidatiu entre les causes de l'atrofia cerebral, sinó que la inflamació, les mutacions genètiques i l'acumulació anormal de la

proteïna β A com s'ha mencionat anteriorment també juga un paper molt important en el desenvolupament d'aquesta patologia.

Aquestes lesions comencen inicialment per una zona concreta del cervell fins que finalment acaben distribuïdes per tota l'escorça cerebral.

Actualment el diagnòstic a nivell neuropatològic de la malaltia es basa principalment en la combinació de dipòsits β A, de plaques senils i ONF tots aquest amb l'apropiada densitat i distribució (10).

➤ Signes i símptomes

En general la malaltia d'Alzheimer presenta una clínica comú, caracteritzada a grans trets per una pèrdua de memòria progressiva, normalment memòria d'episodis recents i un deteriorament global a nivell intel·lectual, emocional i cognitiu.

La simptomatologia neuropsiquiàtrica de la malaltia com els símptomes conductuals (alteracions de la percepció, contingut del pensament, estat d'ànim i/o conducta) varia segons el tipus de demència i l'estadi d'aquesta tot i que poden estar presents en qualsevol etapa de la malaltia (12).

Els malalts d'Alzheimer poden presentar qualsevol d'aquests símptomes conductuals, essent els més freqüents l'apatia, la irritabilitat i agressivitat, la depressió i l'ansietat. No obstant, tal i com he mencionat anteriorment, la personalitat prèvia del pacient, factors ambientals, relacions, etc. estan relacionades amb la varietat també d'aquesta simptomatologia (12).

Davant de la presència d'aquests símptomes, és important a l'hora de diagnosticar la malaltia descartar altres patologies de caràcter orgànic o algun canvi en les circumstàncies ambientals del pacient, ja que la clínica ens pot confondre.

Evolució de la malaltia

Generalment l'evolució de la malaltia progressa lentament en tres fases, les quals es classifiquen en (13,14):

1. Fase lleugera: la persona comença a presentar errades en la memòria com pèrdues d'aquesta sobre aquells fets que han passat en un període curt de temps i s'oblida freqüentment de les coses. En ocasions precisa ajuda a l'hora de

realitzar les activitats instrumentades de la vida diària. Acostuma a repetir preguntes i comença a presentar idees depressives.

2. Fase moderada: la persona comença a necessitar ajuda en la realització de les ABVD com per exemple dur a terme la higiene personal, dutxar-se o anar al vàter. Presenta signes greus de desorientació, com problemes en l'orientació espai-temps o inclús problemes d'orientació respecte a la seva pròpia persona i biografia. Acostuma a ser capaç, però, de diferenciar els seus familiars de desconeguts, no obstant pot ser que oblidi el nom d'aquests.
3. Fase severa/greu: mostra múltiples trastorns de conducta i del son, així com la pèrdua progressiva de la capacitat per parlar i comunicar-se. A mesura que aquesta fase avança el malalt es torna totalment depenent en la realització de les ABVD i acaba necessitant vigilància continua les 24 hores del dia.

Per tant, la malaltia del Alzheimer progressa i empitjora a mesura que passa el temps, però aquesta és diferent en cada individu. La duració de la malaltia varia segons la persona i les pròpies característiques intrínseques d'aquesta així com els cuidatges que rep, però acostuma a durar aproximadament uns 10-12 anys a partir del diagnòstic. No obstant, es solen començar a produir canvis en el cervell abans de que la malaltia mostri les seves primeres manifestacions (això s'anomena Alzheimer pre-clínic). A més a més, habitualment la persona no acostuma a morir a causa de la pròpia malaltia sinó de patologies secundàries (10) que seguidament comentaré.

Complicacions

Dificultats per empassar (disfàgia), pèrdua de pes i desnutrició. Aquesta complicació pot arribar al punt en que el malalt ja no sigui capaç d'empassar líquids ni sòlids o bé no vulgui encara que no ho pugui demostrar d'una altre manera que rebutjant el menjar. Aquí apareix el dilema ètic de si alimentar o no artificialment a la persona i fins a on es vol arribar amb la limitació de l'esforç terapèutic.

Poden aparèixer ofegaments a causa d'empassar el menjar o bé pneumònies per aspiració, causa de mort principal en les persones amb Alzheimer. A més a més

de debilitar el seu sistema immunitari i ser molt més vulnerable a les infeccions (15).

- Úlceres per pressió/humitat/fricció: a causa de la falta de mobilitat. Si la ferida no acaba curant bé, la qual cosa succeeix molt sovint pel dèficit proteínic de la persona i falta de mobilitat, pot acabar provocant una infecció d'aquesta i derivar a una sèpsis, provocant la mort de la persona malalta (15).

6.2.2. Epidemiologia

L'augment en l'esperança de vida provoca que la població cada vegada envelleixi més, i per tant la prevalença de patologies relacionades amb l'envelliment com la demència van en augment. L'any 2015 hi havia unes 47 milions de persones diagnosticades de demència arreu del món, les quals podrien arribar a augmentar fins a 150 milions l'any 2050 si la prevalença de la demència actual es manté constant (2).

La malaltia d'Alzheimer és el tipus més comú de demències, la qual comprèn entre un 60-80% i per tant la tipologia de demència en la qual he decidit centrar aquesta revisió (16).

A Espanya trobem avui més de 6 milions de persones amb demència, on d'acord a uns índex de prevalença la incidència de la malaltia és de un 3% entre els 65-74 anys, el 19% entre els 75-84 anys, i el 47% en més de 85 anys (17).

La prevalença mostra també un patró de creixement exponencial amb l'edat i un predomini del sexe femení, tot i que aquesta última part es podria atribuir a que les dones tenen una major esperança de vida que els homes (18).

Per tant, aquesta malaltia constitueix un problema de la salut pública arreu del món degut als elevats costos tant directes com indirectes que requereix el seu tractament en un nombre tant alt de població.

6.2.3. Causes i factors de risc

L'etiologia de l'Alzheimer segueix sent en la major part dels casos desconeguda, no obstant existeixen varies hipòtesis de la patogènesis de la malaltia i una sèrie de factors de risc que s'han atribuït a aquesta. Distingim:

6.2.3.1. Factors de risc no modificables

Abans de parlar dels factors de risc no modificables és important saber que les característiques neuropatològiques d'aquesta malaltia es caracteritzen per un estrès oxidatiu de les neurones, deteriorament mitocondrial, neuroinflamació, disfunció sinàptica i alteració de la barrera hematoencefàlica, la qual cosa pot ser causada per l'anormal acumulació extracel·lular de la proteïna pèptid β A en plaques amiloides i l'agregació de la proteïna tau en els anomenats *Ovillos neurofibrilares* (ONF) (19).

Trobem doncs, com a principals causes i factors de risc no modificables:

- Edat: és el principal factor de risc de la malaltia, essent major edat, major risc.
- Sexe: com he mencionat anteriorment la malaltia d'Alzheimer és més freqüent en dones que en homes, no obstant aquest factor podria ser degut a que l'esperança de vida és major també en dones.
- Mutacions genètiques: l'Alzheimer té un gran component genètic en el qual s'han descrit quatre gens que contribueixen a conferir vulnerabilitat en el desenvolupament de l'Alzheimer. Aquests gens són els següents:
 - Apolipoproteïna E-al·lel 4 (APOE- ϵ 4) localitzat en cromosoma 19: el gen associat al desenvolupament del Alzheimer més conegut és l'APOE, aquest té tres variants al·lèliques (ϵ 2, ϵ 3 i ϵ 4) de les quals, cada còpia addicional del al·lel ϵ 4 es relaciona amb un major risc de patir Alzheimer (19).
 - Gen del receptor de lipoproteïna de baixa densitat localitzat en cromosoma 12.
 - Al·lel A2 del antigen de histocompatibilitat HLA.
 - La hidrolasa de bleomicina, que es codifica en el cromosoma 17.

6.2.3.2. Factors de risc modificables

Els factors de risc modificables estan relacionats principalment amb factors de risc cardiovasculars (diabetis, hipertensió, obesitat...) o bé estil de vida (fumar, activitat física, dieta, activitat mental i social...). L'Institut Nacional de Salut d'Estats Units va destacar els següents factors de risc modificables, associats amb un major risc de desenvolupar deteriorament cognitiu, malaltia d'Alzheimer, o ambdós (20):

- Diabetis Mellitus tipus 2 (DM2): actualment la relació entre la DM2 i l'Alzheimer no és del tot clara, tot i que es presenten una sèrie d'hipòtesis. Els factors que es creuen que tenen relació entre la DM2 i la demència són nombrosos: lesions vasculars, inflamació, estrès oxidatiu, elevació dels productes finals de la glicòlisi, resistència a la insulina, degradació de la insulina i la relació d'aquesta amb els dipòsits de proteïna β -amiloide (21).
- Hipertensió arterial (HTA): la pressió arterial elevada en edat mitja pot augmentar el risc a causa de la disminució de la integritat vascular de la barrera hematoencefàlica, provocant l'extravasació de proteïnes al teixit cerebral, la qual cosa pot acabar provocant dany cel·lular, apoptosi i un augment de l'acumulació de la proteïna β -amiloide. No obstant, en edat avançades s'ha demostrat tot el contrari, és a dir l'associació entre hipotensió arterial i demència (20).
- Estil de vida:
 - o Inactivitat mental: la realització d'activitat intel·lectual s'associa a un menor risc de patir Alzheimer, diversos estudis suggereixen que aquelles persones que dediquen part del seu temps a realitzar activitats cognitivament estimulats com l'aprenentatge, llegir, jugar, o d'altres activitats recreatives tenen menys probabilitats de desenvolupar una demència tot i que no s'ha pogut demostrar quin és el mecanisme pel qual es produeix aquesta associació (22).
 - o Sedentarisme: dades epidemiològiques i experimentals suggereixen que l'exercici físic pot promoure un cervell saludable. L'activitat física té influència respecte la cognició ja que provoca un augment del flux sanguini

cerebral, extracció d'oxigen i utilització de glucosa, així com l'activació dels factors de creixement els quals promouen canvis estructurals al cervell com per exemple un augment de la densitat capil·lar. A més a més, estudis realitzats en animals demostren que l'activitat física redueix la taxa de formació de plaques amiloides causants de l'aparició de l'Alzheimer(22).

- Dieta: existeix evidència de que el consum d'una dieta mediterrània, caracteritzada per una alta ingesta de vegetals, peix, oli d'oliva com a font primària d'àcids grassos mono insaturats, baixa ingesta de grasses saturades, carns vermelles i una ingesta moderada de vi, s'associa amb una menor incidència de patir Alzheimer.

A més a més existeix relació entre el consum d'antioxidants i la reducció del deteriorament cognitiu, per l'efecte que tenen en l'estrès oxidatiu de les neurones, el qual està associat al desenvolupament d'Alzheimer (20).

6.2.4. Impacte de la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer no només afecta a la persona que ho pateix, sinó que tot allò que l'envolta també surt perjudicat. L'envelliment poblacional és un focus de salut pública especialment per les malalties demencials, les quals s'associen a un elevat cost tant econòmic, com social i humà (23).

6.2.4.1. Impacte en la família

El suport de la família o d'una persona de referència per a la persona amb Alzheimer juga un paper molt important en el desenvolupament de la seva malaltia. No obstant, és important conèixer l'impacte a nivell familiar que genera aquesta patologia, on la responsabilitat de la persona amb Alzheimer acostuma a recaure a un membre de la família el/la qual s'acaba convertint en el "cuidador principal". Aquest paper genera un desgast emocional molt elevat, donat que en fases avançades de la malaltia la persona necessita vigilància les 24 hores del dia i per tant la vida del cuidador acostuma a basar-se únicament en cuidar de la persona malalta.

Un estudi qualitatiu realitzat per un grup d'infermeres de La universitat Catòlica de Chile (23) que buscava conèixer la percepció de l'experiència viscuda i les necessitats del cuidador primari d'un familiar amb Alzheimer va concloure, segons els entrevistats participants d'aquest estudi, que els efectes del cuidar més mencionats per part d'aquests són: esgotament, estrès, intranquil·litat, insomni i angoixa constant. A més a més, el paper de cuidador afecta també al seu oci i temps lliure provocant en ocasions el que s'anomena "síndrome del cuidador" que pot arribar a una claudicació (24).

Aquest fet, o el fet de no disposar de temps ni recursos per cuidar de la persona malalta moltes vegades duen a la família a plantejar-se la institucionalització de la persona amb Alzheimer per tal de rebre aquells cuidatges que ells no els hi poden brindar. En aquest moment passem a parlar de l'impacte econòmic que genera també aquesta patologia.

6.2.4.2. Impacte econòmic

Quan es decideix la institucionalització de la persona, la família es troba en dues variants: l'ingrés a un centre residencial de caràcter privat i per tant la necessitat de pagar una quota per la institucionalització de la persona malalta, en el qual trobem per contra el fet de que la família no s'ho pugui permetre econòmicament. O bé l'ingrés a un centre residencial de caràcter públic en el qual, per accedir-hi, es necessita realitzar un seguit de tràmits burocràtics i finalment entrar en una llista d'espera i per tant com a contra el fet de que l'ingrés no sigui el més immediat possible.

Econòmicament parlant, es calcula que el cost anual mig per pacient amb demència a Espanya és de 24.184€ aproximadament. La major part d'aquests diners (un 65%) es deriven a l'assistència social, és a dir, al finançament dels costos informals indirectes, costos d'oportunitat dels cuidadors informals. El 13% suposen els costos socials directes, és a dir, els costos de l'assistència professional, i per últim, el 22% representen els costos mèdics directes (25).

6.2.5. Tractament

6.2.5.1. Farmacològic

A dia d'avui encara no existeix un fàrmac específic que pugui curar o bé cronificar l'Alzheimer. No obstant, existeixen alguns fàrmacs pel tractament específic de la malaltia, utilitzats en fases inicials i moderada d'aquesta. Aquests fàrmacs són(26,27):

- Fàrmacs anticolinesteràsics (inhibidors de l'acetilcolinesterasa-IACE):

Arrel de la correlació directa entre el dèficit colinèrgic cerebral i el deteriorament cognitiu sorgeix la utilització de fàrmacs potenciadors de la funció colinèrgica (inhibidors de l'acetilcolinesterasa). Els fàrmacs utilitzats són: donecipilo, rivastigmina i galantamina. Aquests fàrmacs estarien recomanats pel tractament de la malaltia en fases de lleu a moderades, ja que l'evidència del benefici d'aquests en fases avançades de la malaltia és menor(12).

- Moduladors de la transmissió glutamatèrgica (antagonistes dels receptors N-metil D-Aspartat)

El fàrmac d'aquest grup autoritzat a Espanya pel tractament del Alzheimer és la memantina. Aquest fàrmac s'utilitza en fases moderades o severes de la malaltia, ja que els assajos clínics realitzats demostren millors resultats en aquesta fase que els que presenten una fase lleu.

Tal i com s'ha mencionat es recomana iniciar el tractament específic en fases lleus o moderades de la malaltia, i no es recomana en fases avançades. No obstant, si ens trobem en el cas de que el nostre pacient arribi a un estadi de Escala de Deteriorament Global (GDS) 7, qualificat com Alzheimer avançat, tot i prendre tractament específic, ens plantejarem la decisió de seguir o no amb el tractament sempre de forma individualitzada per cada cas.

Tractament dels símptomes conductuals i psicològics (12):

Donat que ens trobem en una situació complicada a l'hora d'establir una comunicació coherent amb el pacient, és difícil identificar què és el que li està passant, quina clínica

presenta i la causa d'aquesta. Per tant ens haurem de mantenir alerta a l'hora de sospitar de possibles infeccions, úlceres per pressió, depressió/ansietat, deliri, etc.

- Pel maneig del deliri primordialment haurem d'identificar la causa desencadenant d'aquest i corregir-la si s'escau (dolor, infeccions d'orina, etc.). Si es precisa de fàrmacs, el fàrmac d'elecció és l'haloperidol.
- Per l'agressivitat i agitació típica d'aquests pacients s'ha demostrat eficàcia en l'ús d'antipsicòtics com la risperidona, fàrmac més utilitzat en la pràctica clínica.
- Pel tractament dels símptomes depressius el grup de fàrmacs utilitzats són els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) principalment el citalopram o la sertralina.

6.2.5.2. No farmacològic

El tractament no farmacològic per aquesta patologia està basat en modificar l'estil de vida de la persona intervenint en diversos factors (28):

- Estimulació cognitiva: el nostre cervell es capaç de regenerar-se, per tant, al llarg de tota la vida es desenvolupen noves neurones. La taxa de desenvolupament d'aquestes noves neurones podria estar relacionada amb les activitats cognitives que realitzi la persona, és per aquest motiu que l'estimulació cognitiva podria enrederir la progressió del deteriorament cognitiu.
Per l'estimulació cognitiva s'utilitzen mètodes com l'orientació a la realitat, realitzar jocs que ajudin a estimular la memòria com sopes de lletres, *sudokus*, etc.
- Exercici físic: s'ha associat la realització d'exercici físic amb un menor deteriorament cognitiu i per tant un menor risc de desenvolupar Alzheimer.
- Dieta: el seguiment de la dieta mediterrània, rica en fruites i verdures, cereals, llegums, oli d'oliva i llavors; i consum moderat de carns vermelles, làctics i grasses saturades, s'ha demostrat que ajuda a prevenir l'aparició de malalties com l'Alzheimer. El benefici d'aquesta dieta, que posteriorment explicaré detalladament, és degut a un conjunt d'efectes sumatoris com: l'aport d'antioxidants a

través de fruites i verdures, d'àcids grassos poliinsaturats com l'Omega 3 a través del peix blau i llavors, l'efecte neuroprotector de l'oli d'oliva, etc.

- Control de factors de risc cardiovascular: malalties com la hipertensió arterial, la diabetis i l'obesitat, s'ha demostrat que formen part del grup de factors de risc de l'Alzheimer, i que per tant, un bon control d'aquestes malalties (control dels nivells de glucosa, dels nivells de tensió arterial, de l'aport de grasses saturades en la dieta i realització d'exercici físic, etc.) o bé la prevenció de l'aparició d'aquestes, pot ajudar també a prevenir l'aparició de l'Alzheimer.

6.2.6. Alzheimer i alimentació

La malaltia d'Alzheimer, com s'ha mencionat anteriorment, és una patologia d'origen multifactorial on la nutrició podria jugar un paper molt important tant en l'inici d'aquesta com en la seva progressió.

En general, l'estil de vida d'una persona engloba molts dels factors que, mal controlats, constitueixen una de les causes més importants i evitables a l'hora de desenvolupar moltes patologies. D'aquestes, destaquem les malalties cardiovasculars, els factors de risc de les quals, són molt sensibles a la intervenció preventiva nutricional i l'estil de vida (exercici físic, fumar, activitat intel·lectual...) i aquests contribueixen directament al desenvolupament de deteriorament cognitiu que posteriorment pot evolucionar a demència (29).

Per tant, molts dels factors de risc de la demència, incloent les malalties cardiovasculars, la dieta, l'estil de vida, l'educació, etc. Són potencialment modificables. No obstant, on em centraré en aquesta revisió és en la dieta.

En els últims anys s'han realitzat nombrosos estudis que valoraven la possible relació entre la nutrició i el desenvolupament de l'Alzheimer. L'evidència científica suggereix que aquesta patologia té un estat de base pro inflamatori i prooxidant, essent per tant un factor influent el tipus d'alimentació. S'ha demostrat que la dieta mediterrània, caracteritzada per l'elevada aportació d'aliments rics en antioxidants i àcids grassos

insaturats, té efectes beneficiosos a nivell cognitiu i per tant està associada a un menor risc de patir Alzheimer, gràcies a aquesta ampla gamma d'aliments que contenen factors neuroprotectors (30).

No obstant, la fiabilitat d'aquests estudis segueix sent escassa i es requereixen més per poder demostrar realment la influència de la nutrició en aquesta patologia.

La dieta mediterrània

- **Què entenem per dieta mediterrània?**

Definim la dieta mediterrània com el seguiment d'una dieta caracteritzada per l'abundància en el consum d'aliments d'origen vegetal; com cereals, fruites, verdures, hortalisses, llegums, fruits secs i oli d'oliva com a principal font de grassa. Així com un consum moderat de peix, carns, làctics, ous, cafè i vi (31).

- **Característiques de la dieta**

La dieta mediterrània destaca entre les altres no només per la seva variabilitat, sinó també pel consum elevat de grasses insaturades procedents principalment de l'oli d'oliva (ric en àcids grassos mono insaturats: àcid oleic), el peix blau i els fruits secs (rics en àcids grassos poliinsaturats: omega 3 i omega 6).

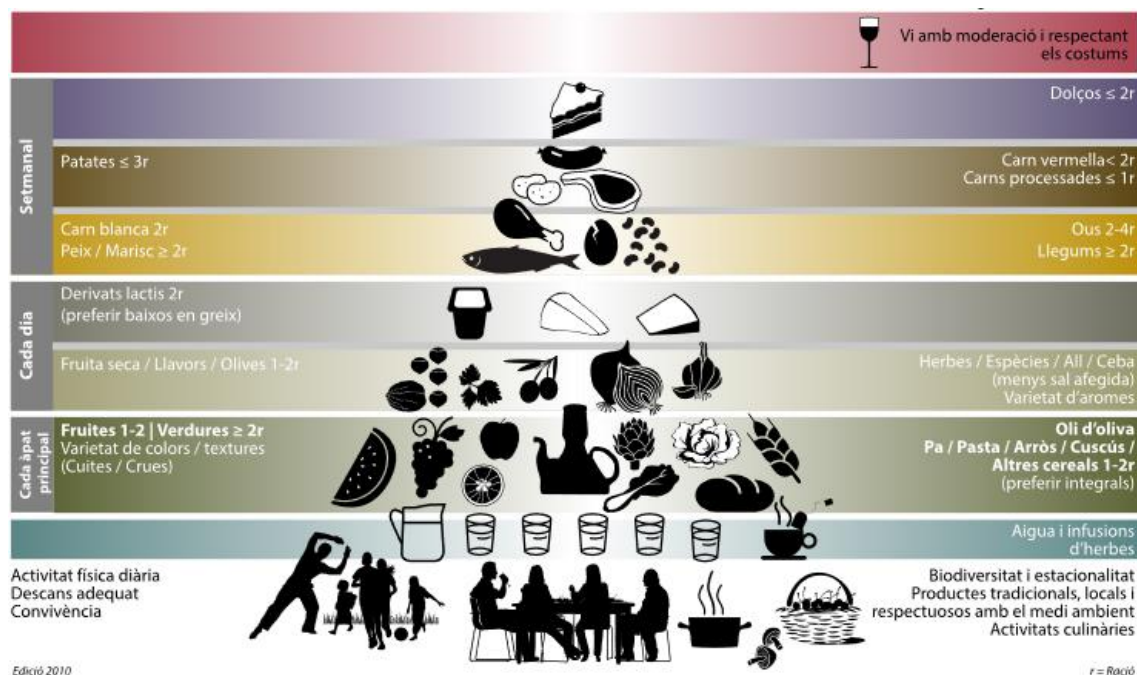


Figura 1. Piràmide de la dieta mediterrània (31)

- **Beneficis de la dieta**

El seguiment de la dieta mediterrània s'ha associat a una disminució del deteriorament de la funció cognitiva, i per tant una reducció del risc de patir Alzheimer. Aquest fet és degut al paper que juguen els nutrients que formen aquesta dieta (vitamines, antioxidants, àcids grassos poliinsaturats) en la prevenció de la malaltia (32).

7. Justificació

L'augment de l'esperança de vida comporta que problemes relacionats amb l'envelliment com el deteriorament cognitiu, siguin cada vegada més prevalents en la nostra població.

La malaltia d'Alzheimer, forma més comú de demència, és en l'actualitat un problema de salut pública global amb efectes devastadors en la població geriàtrica, que preocupa cada vegada més a la població pel seu caràcter crònic, degeneratiu i en etapes avançades invalidant.

Aquesta patologia, a data d'avui, 113 anys després que Alois Alzheimer identifiqués per primera vegada els símptomes del que després seria la malaltia d'Alzheimer, segueix sense tenir cura. Aquest fet sumat a l'elevada incidència d'aquesta, posa de relleu la necessitat d'aprofundir en els coneixements dels processos implicats en el deteriorament de les funcions cognitives, de la mateixa manera que en els mecanismes mitjançant els quals poden modular-lo i prevenir-lo. És per aquest motiu que he decidit investigar si un dels factors de risc d'aquesta malaltia, com és l'estil de vida, entre aquest l'alimentació, poden influir en l'aparició o progressió de la malaltia d'Alzheimer i si és així què ens pot ajudar a prevenir-ho.

Una de les principals i més importants funcions que realitza infermeria en el seu dia a dia, és l'educació sanitària (ES) de tots els tipus. Però, per tal de realitzar una bona educació sanitària és important que mantinguem actualitzada la informació sobre la temàtica de la qual estem parlant, ja que com tot la ciència avança i constantment es fan descobriments nous. Pel que fa a aquesta ES, infermeria cada vegada té un paper més important a l'hora de donar recomanacions dietètiques, en especial infermeria en

l'àmbit comunitari. Per tant, és important poder donar aquests consells respecte si existeix algun tipus de dieta i/o aliments o suplementes dietètics que ajudin a prevenir l'aparició del deteriorament cognitiu o bé evitar que es desenvolupi, recolzant-nos en una evidència científica.

8. Objectius

8.1. Objectiu general

- Descriure els efectes de la dieta en la prevenció i evolució de la malaltia d'Alzheimer.

8.2. Objectius específics

- Conèixer la relació entre diferents aliments/suplements i el deteriorament cognitiu.
- Conèixer l'associació de la dieta mediterrània i el deteriorament cognitiu.
- Determinar els beneficis de la dieta com a factor preventiu de la depressió.

9. Metodologia

Per la realització d'aquesta revisió bibliogràfica sistematitzada s'ha utilitzat el mètode **Arksey i O'Malley** compost per 5 etapes (33):

1. Redactar una pregunta d'investigació.
2. Identificar diferents estudis per obtenir la resposta.
3. Seleccionar els estudis que finalment serviran per la revisió segons els criteris d'inclusió i exclusió marcats.
4. Analitzar les dades que tenim.
5. Resum i classificació de resultats.
6. Comprovar la qualitat dels articles.

Per la recerca bibliogràfica s'han fet servir les bases de dades PubMed, Cinahl i Scopus.

9.1. Criteris d'inclusió

- Persones sanes o amb Alzheimer diagnosticat.
- Text complet disponible.
- Tipus d'estudi: assajos clínics amb resultats, estudi de cohorts i transversal aleatoritzat.
- Entre 5 i 10 anys d'antiguitat de publicació de l'estudi.
- Idioma: castellà, català o anglès.

9.2. Criteris d'exclusió

- Persones amb altres patologies neurològiques.
- Revisions sistemàtiques de la literatura, articles de divulgació.

9.3. Metodologia de cerca

- **Taula 1. Estratègia PICO**

P (població)	Persones sanes o amb Alzheimer diagnosticat
I (exposició)	Seguiment d'una determinada dieta i/o presa de determinats aliments/suplements
C (comparació)	Persones que no segueixen una determinada dieta i/o no s'alimenten a base de determinats aliments/suplements
O (conseqüències)	Incidència o progrés del deteriorament cognitiu

Pregunta d'investigació: El seguiment d'una determinada dieta o la presa de X aliments/suplements en persones sanes o diagnosticades d'Alzheimer ajuda a prevenir l'aparició de la malaltia o endarrerir el deteriorament cognitiu?

- **Paraules clau:** *Alzheimer's disease, dementia, cognitive decline, diet, food, mediterranean diet, nutrition, fatty-acids omega 3, prevention, effect, influence.*

○ **Taula 2. Estratègia de cerca**

OR	OR	OR
Effect	Diet	Alzheimer disease
Influence	Nutrition	Dementia
Prevention	Food	Cognitive decline
	Omega 3	
	Mediterranean diet	

S'han realitzat tres recerques bibliogràfiques combinant les diferents paraules clau de l'estratègia de cerca anterior.

A la base de dades PubMed s'han utilitzat els següents termes MeSH per tal de delimitar la cerca el màxim possible a la temàtica que buscava:

- Diet: curs regular de l'acte de menjar i beure adoptat per una persona o animal.
- Fatty Acids, Omega 3: grup d'àcids grassos insaturats que es produeixen principalment en olis de peix, amb tres dobles enllaços a determinades posicions de la cadena d'hidrocarburs.
- Alzheimer disease: malaltia degenerativa del cervell caracteritzada per l'aparició insidiosa de demència. El deteriorament de la memòria, el judici, la capacitat d'atenció i les habilitats per resoldre problemes són seguits d'apràxies greus i una pèrdua global d'habilitats cognitives. La malaltia es produeix principalment després dels 60 anys, i està marcada patològicament per una atrofia cortical severa i la triada de plaques senils.
- Dementia: un trastorn mental orgànic adquirit amb pèrdua d'habilitats intel·lectuals de gravetat suficient per interferir en el funcionament social o professional. La disfunció és polifacètica i implica memòria, comportament, personalitat, judici, atenció, relacions espacials, llenguatge, pensament abstracte i altres funcions executives. El declivi intel·lectual és generalment progressiu i, inicialment, allunya el nivell de consciència.

▪ Primera cerca: PubMed

((effect[All Fields] OR influence[All Fields] OR "prevention"[All Fields]) AND ("diet"[MeSHTerms] OR "nutrition" OR "fattyacids, omega-3"[MeSHTerms] OR "omega

3"[All Fields]) AND ("Alzheimer disease"[MeSHTerms] OR "Alzheimer disease"[All Fields] OR "cognitive decline"[All Fields] OR "dementia"[MeSHTerms])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "loattr full text"[sb] AND "2009/02/17"[PDat] : "2019/02/14"[PDat])

- Resultats: 80 articles
- Seleccionats: **18 articles**

- Segona cerca: Scopus

(Prevention AND diet OR food AND cognitive AND decline OR dementia)

Limits: text de lliure accés

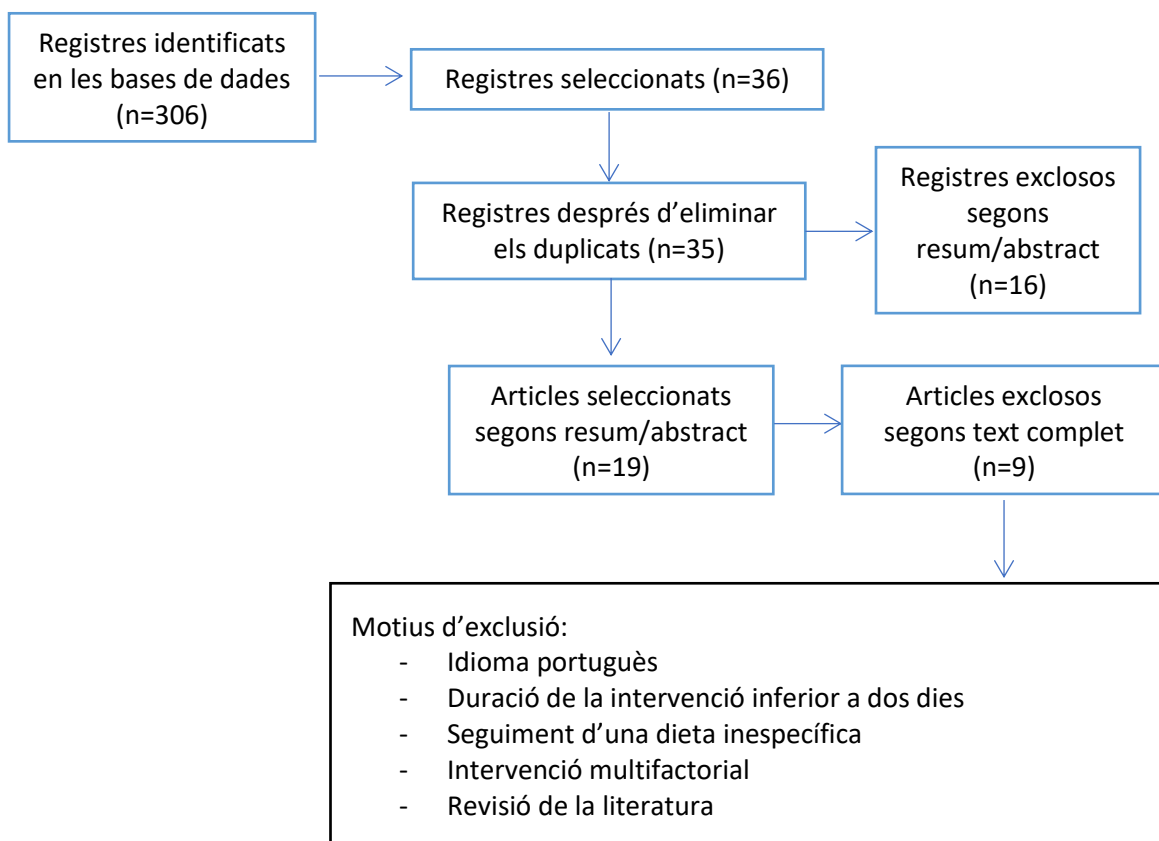
- Resultats: 167 articles
- Seleccionats: **16 articles**

- Tercera cerca: Cinahl

(Prevention AND diet and nutrition AND dementia or alzheimer's disease or cognitive decline or memory los)

- Resultats: 59 articles
- Seleccionats: **2 articles**

○ **Figura 2. Diagrama de fluxos recerca bibliogràfica**



10. Limitacions

En relació a les limitacions trobades a l'hora de realitzar aquesta revisió sistematitzada de la literatura, en primer lloc dir que el procés de realització d'aquesta s'ha dut a terme únicament per una persona, quan segons el mètode d'Arskey i O'Malley utilitzat, una revisió sistematitzada haurien de realitzar-la com a mínim dos investigadors (33).

Per altre banda, una de les altres limitacions a l'hora de realitzar aquesta revisió ha estat no poder accedir a segons quins estudis que podrien haver estat útils per la realització d'aquesta revisió, pel fet de que el text complet de l'article no era de lliure accés.

11. Resultats

En total s'han seleccionat 36 articles, dels quals només s'ha tingut en compte el títol d'aquests per la selecció. Al finalitzar tota la cerca es realitza la revisió de duplicitat mitjançant el gestor d'informació Mendeley i queda un total de 35 articles.

Posteriorment es fa la discriminació de diferents estudis mitjançant la lectura transversal de títols i resums, analitzant si compleixen o no els diferents criteris d'inclusió. Feta la primera selecció queden un total de 19 resultats.

D'aquests 19 es passa a valorar el text complet per veure si compleixen els criteris d'inclusió de la revisió.

Finalment queden 10 articles seleccionats que s'utilitzaran per la realització d'aquesta revisió sistemàtica.

Abans de resumir els articles finalment seleccionats, es valora la qualitat metodològica d'aquests mitjançant un qüestionari ja establert. A continuació es realitza una taula on es respon a cadascuna de les preguntes del qüestionari CASPe (veure Annex 1), 11 en total, per cadascun dels articles. Seguidament s'exposarà una taula resum realitzant una breu descripció dels articles finalment seleccionats.

Taula 3. Anàlisi de la qualitat dels articles inclosos en la revisió mitjançant el qüestionari: CASPe(34)

Estudi	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11
Soininen H et al	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	No	Si	Si	Si
Calapai et al	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	Si	Si	Si	Si
Hashimoto	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	Si	Si	Si	Si
Y. Chew	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:99%	No	Si	Si	
Marza E	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	Si	Si	Si	Si
Nilsson A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	Si	Si	Si	Si
Valls C	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	No	Si	Si	Si
Phillips MA	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	No	Si	Si	Si
Shakesan B	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	Si	No	Si	Si
Chen H	Si	Si	Si	Si	Si	Si	IC:95%	Si	Si	Si	Si

Taula 4. Descripció dels articles seleccionats

Autors i any de publicació	Disseny de l'estudi	Població de l'estudi	Intervenció i duració	Avaluació i Resultats
Soininen H (2017)(35)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: 55-85 anys -MMSE: igual o >24 -N: 311	-GI: 125 ml/dia de <i>Fortasyn Connect</i> -GC: 125 ml/dia beguda placebo -Duració: 2 anys	Canvis en funció cognitiva global (MMSE), funció neuropsicològica (NTB) i valoració demència clínica (CDR-SB) GI i GC: no presenten canvis en MMSE ni NTB GC: declivi en CDR-SB Canvis en imatge RMN GI: canvis en el volum ventricular i del hipocamp Es valoren a l'inici, 6, 12, 24 mesos.
Calapai G (2017)(36)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: 55-75 -MMSE: igual o >24 -N: 111	-GI: 250 mg/dia de <i>Cognigrape</i> -GC: placebo -Duració: 3 mesos	Canvis en funció cognitiva (MMSE, RBANS) -GI: millora puntuació MMSE respecte GC. -GI i GC: no presència de canvis en RBANS. Canvis en l'estat d'ànim: depressió i ansietat (BDI, HARS) -GI: millora puntuació BDI i HARS respecte GC. Es valoren a l'inici i als 3 mesos.
Hashimoto M (2017)(37)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: >75 -DCL o demència diagnosticats -N: 66	-GI: 860 mg de DHA i 203 mg d'EPA al dia -GC: 53 mg de DHA i 15 mg d'EPA al dia -Duració: 1 any	Canvis en funció cognitiva (MMSE, HDR-S), depressió (SDS) i sobrecàrrega del cuidador (Zarit) -GI: millora subítem 3 "Registration" del MMSE respecte GC. -GI: millora escala Zarit i HDR-S. Es valoren a l'inici, als 6 i 12 mesos.
Chew E (2015)(38)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: >72 -Cognitivament sans -Deteriorament macular -N:3073	-GI 1: 350 mg DHA+650 mg EPA -GI 2: 10 mg Lutein+2 mg Zeaxhantin -GI 3: DHA/EPA+Lutein/Zeaxhantin -GC: placebo -Duració: 5 anys	Canvis en funció cognitiva (TICS-MMSE) - GI i GC: no canvis significatius en TICS ni MMSE. Es valoren a l'inici, cada 2 anys fins a 5 anys.
Marza E (2018)(39)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: >65 -MMSE >20 -N:110	-GI: Dieta Med+20-30g/dia oli verge extra -GC: Dieta Med -Duració: 1 any	Canvis en funció cognitiva (ADAS-cog, MMSE) -GI millora en ADAS-cog. -No canvis significatius en MMSE Canvis en depressió (BDI), fluïdesa verbal (VF), activitats bàsiques de la vida diària i instrumentades (ADL, IADL) -No canvis significatius en BDI, VF, ADL, i IADL.

Nilsson A (2012)(40)	Estudi transversal controlat aleatoritzat	-Edat: 51-72 -IMC: 20-30 kg/m ² -Individus sans -N: 38	-GI: 1000 mg 5 c/dia d'oli de peix (cada capsula conté 600 mg de PUFA) -GC: 2 c/dia placebo -Duració: 2'5 mesos	Canvis en funció cognitiva (TWM) i atenció selectiva (SAT) -GI: millora significativa puntuació TWM (millora funció cognitiva) -GI: millora no significativa en rendiment en SAT
Valls C (2015)(41)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: H (55-80) i D (60-80) -Individus sans -Risc cdv: DM2 o 2-3 factors de rcdv -N: 334	-GI 1: MedDiet+oli verge extra -GI 2: MedDiet+nous -GC: dieta control+consells per reduir dieta grassa -Duració: 5 anys	Canvis en diferents aspectes de la funció cognitiva (RAVLT, Subtest of Wechster Memory Scale, Animal fluency test, Drgit Span Subtest, Color Trail Test) i funció cognitiva global (MMSE) -GI 1: Millora RAVLTS i Color Trail Test, cognició frontal i global -GI 2: millora memory composite
Phillips MA (2015)(42)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: >70 -No demència diagnosticada -N: 76	-GI: 600 mg/dia d'EPA + 625 mg/dia de DHA -GC: placebo (oli d'oliva) -Duració: 4 mesos	Canvis en funció cognitiva (MMSE)(CLOX2) i ABVD (BADLS) - No s'ha demostrat cap millora. Es valora a l'inici, al mes, i als 4 mesos.
Shakesan B (2018)(43)	Cohort estudi	-Edat: >60 -MMSE: >27 -N:2223	Segons adherència a les dietes: -NPDP, MIND, DASH, BSD, MedDiet -Duració: 6 anys	Canvis en funció cognitiva (MMSE) -Puntuació MMSE més alta en moderada i alta adherència a la dieta MIND i NPDP -Puntuació MMSE més alta en alta adherència a la dieta mediterrània -No associació entre MMSE i adherència a la dieta DASH o BSD
Chen H (2016)(44)	Assaig clínic aleatoritzat	-Edat: 40-90 -MMSE: 3-26 -Tractament amb donezepil -HDRS: <7 -N:122	-GI: 1,25 mg d'Àcid fòlic+donezepil per dia -GC: donezepil -Duració: 6 mesos	Canvis en funció cognitiva (MMSE) -Puntuació MMSE més alta a GI vs GC -No diferència de puntuació en ADL de GI vs GC Canvis en concentració de βA -Menys concentració de β A en GI vs GC Es valoren a l'inici, als 6 mesos.

Abreviatures: ADAS-cog: *Assessment Scale-cognitivesub-scale*, ADL: *Activities of Daily Living*, AS: Anàlisi de Sang, BADLS: *Bristol's Activities of Daily Living Scale*, BDI: *Beck Depression Inventory*, BSD: *Baltic Sea Diet*, CDR-S: *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*, CLOX2: *clock drawing task*, Cognigrape: extracte de raïm, DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DHA: Docosahexaenoic, EPA: Eicosapentanoic. Fortasyn Connect: agrupació de diferents nutrients (Vitamines del grup B, àcids DHA i EPA), HARS: *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HDRS: *Hamilton Depression Rating Score*. HDS-R: *Hasegawa's Dementia Scale-Revised*, IADL: *Instrumental Activities of Daily Living*, IMC: Índex de Massa Corporal, LCPUFA: Àcids grassos insaturats de cadena llarga, MCDV: malalties cardiovasculars, Med: mediterrània, MIND: *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*, MMSE: *Mini Mental State Exam*, NPDP: *Nordic Prudent Dietary Patern*, NTB: *Neuropsychological Test Battery*, RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*, RBANS: *Repeatable Battery for the Assesment of Neuropsychological*, RCDV: risc cardiovascular, RMN: Ressonància Magnètica, SAT: *Selective Attention test*, SDS: *Self-Rating Depression Scale*, TICS: *Telephone Interview Cognitive Stauts*, TWM: *Test Working Memory*, VF: *Verbal Fluency*

12. Discussió

En aquest treball s'ha realitzat una recerca i anàlisi exhaustiu de varis estudis publicats en un període inferior a 5 anys d'antiguitat, que complien els criteris d'inclusió i exclusió descrits en apartats anteriors per tal de respondre els objectius generals i específics d'aquest estudi.

Per la realització d'aquesta revisió sistematitzada s'han inclòs un total de 10 articles. En relació al disseny metodològic dels estudis 8 d'ells corresponen a assajos clínics, 1 a estudi de cohorts i un altre a 1 estudi transversal aleatoritzat. En aquests estudis s'inclouen individus tant sans com amb DCL o Alzheimer, i valoren si la ingesta diària d'un determinat suplement o el seguiment d'una dieta en concret ajuden a millorar la funció cognitiva dels participants.

A nivell de la mida de la mostra poblacional d'estudi presenten varies diferències entre ells, ja que la mida comprèn des de 38 a 2223 participants. És una diferència bastant notable, tot i que la mida depèn també de la duració i disseny metodològic de l'estudi, la qual es troba en un rang d'entre 2 mesos i mig fins a una duració de 6 anys.

Per tal de respondre als objectius específics classificarem els estudis en funció del tipus d'intervenció comparant els resultats. Tal i com s'ha observat es classificaran les intervencions en: les que fan un seguiment de la dieta mediterrània juntament amb la suma d'àcids grassos insaturats, les que aporten suplementos d'àcids grassos insaturats a la dieta o aporten d'altres suplementos.

Relació entre diferents aliments/suplements i el deteriorament cognitiu:

En resposta al primer objectiu s'han seleccionat 6 estudis on s'administra al grup intervenció una ingesta diària de suplementos que contenen àcids grassos insaturats tant del tipus mono insaturat com poliinsaturat en diferents condicions, on la mostra poblacional d'aquests és també variable.

En l'estudi realitzat per Hashimoto, et al(37) i l'estudi realitzat per Philips MA, et al(42), es valora el canvi en la funció cognitiva d'individus amb DCL o Alzheimer ja diagnosticat mentre que els participants dels altres estudis són subjectes sans. A més a més, el total

de la mostra compren des de 38 fins a 307 participants, i la duració dels estudis compren des de 2 mesos i mig fins a 5 anys.

Tots excepte l'estudi realitzat per Nilsson A et al (40) utilitzen la mateixa metodologia per valorar la funció cognitiva global, fan servir el test MMSE, tot i que alguns n'afegeixen d'altres com Mazza E et al (39) que utilitza també el ADAS-cog.

Els resultats dels estudis realitzats per Mazza E et al (39) i Nilsson A et al (40), mostren que la ingesta diària d'àcids grassos insaturats com l'oli d'oliva verge extra i l'oli de peix respectivament, milloren significativament les funcions cognitives en subjectes sans. Mentre que, Hashimoto et al (37) demostra que la ingesta diària d'àcids DHA i EPA millora també la funció cognitiva en individus amb deteriorament cognitiu ja diagnosticat.

En el grup intervenció dels estudis realitzats per Soininen H et al (35), Chew Y et al (38), i Philips MA et al (42), es valora la ingesta diària de suplementos d'àcids DHA i EPA a més a més de vitamines com la B12, B6, C, i E, o la Luteïna i Zeaxantina, i no mostren millores estadísticament significatives en la funció cognitiva global, independentment de si els participants presenten o no deteriorament cognitiu.

Tot i els resultats d'aquest estudi, altres demostren que el dèficit del folat, la vitamina B6 i B12 està relacionat directament amb una pitjor funció cognitiva. Això es deu a que aquest grup de vitamines participen en la metilació de l'homocisteïna i per tant un dèficit de vitamines del grup B provoca hiperhomocisteïnèmia, la qual està relacionada a una major neurotoxicitat i per tant un major risc de presentar Alzheimer. A més a més, en pacients diagnosticats d'Alzheimer s'ha observat nivells elevats d'homocisteïna (45). Respecte el grup de les vitamines A, C i E, aquestes tenen components antioxidants, i per tant, contribueixen a una disminució del dany oxidatiu de les neurones, la qual cosa ajuda a reduir la progressió del dany en la funció cognitiva.

Els àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga (AGPI) de la família Omega 3, n-3 o $\omega-3$ formen part de la membrana plasmàtica de les cèl·lules i participen en nombrosos processos a nivell neuronal; com en la transmissió de senyals, la inflamació, la immunitat i l'estrès oxidatiu. Aquests processos s'ha demostrat que són part dels factors causants del deteriorament de la funció cognitiva (30).

D'aquest grup en concret destaca el DHA, principal component dels fosfolípids que formen part de les membranes cel·lulars, que, en concentracions adequades pot ajudar a mantenir la integritat d'aquestes membranes i per tant de la funció neuronal. A més a més, l'àcid DHA podria ajudar a reduir la producció del pèptid β -amiloide, que en concentracions elevades s'ha demostrat també que contribueix en el desenvolupament de la demència (30).

La relació entre la diferència de puntuació en el MMSE entre els grup control i el grup intervenció dels presents estudis, on les puntuacions són més elevades que al grup control, i per tant, presenten una millor funció cognitiva, posa de manifest la importància d'un enfocament dietètic preventiu en el combat del deteriorament cognitiu.

Associació de la dieta mediterrània i el deteriorament cognitiu:

Mazza E et al (39) valora els beneficis del seguiment d'una dieta mediterrània amb una suplementació d'oli d'oliva en el grup intervenció, mentre que Valls C et al (41) no només inclou l'oli d'oliva verge extra a la dieta mediterrània, sinó que afegia en un grup la suplementació de nous en la dieta.

Ambdós estudis utilitzen el mateix mètode per valorar els canvis en la funció cognitiva global dels participants, aquests utilitzen el test MMSE, tot i que Mazza E et al (39) afegeix també el ADAS-cog i Valls C et al (41), valora altres ítems més específics de la funció cognitiva.

Respecte els resultats, en ambdós estudis no mostren cap millora significativa en la puntuació del MMSE. No obstant, Mazza E et al (39) mostra una millora notable en els resultats del ADAS-cog, mètode emprat per valorar també la funció cognitiva, és a dir que existeix un benefici del seguiment d'una dieta mediterrània més el suplement de 20-30g diaris d'oli d'oliva a nivell cognitiu.

Per tant, en resposta a l'objectiu 2 de l'estudi podem dir que existeix una associació entre la dieta mediterrània i la prevenció del deteriorament cognitiu, no obstant són necessaris més estudis per tal de provar aquesta relació.

Pel que respecta a l'oli d'oliva, s'ha observat que els components que formen aquest són capaços de contrarestar l'agregació de la proteïna β -amiloide i la neurotoxicitat que aquesta provoca (32).

L'evidència en relació al consum de fruits secs i la seva relació a nivell cognitiu encara és escassa. No obstant, trobem algun estudis com el realitzat per Barbour et al (46), que suggereix que les nous podrien exercir un efecte neuroprotector davant del desenvolupament del deteriorament cognitiu i l'Alzheimer. Una de les hipòtesis que podrien explicar aquest factor és la relació entre els fruits secs i la reducció de la pressió arterial i nivells de glucosa en sang, i el seu component antiinflamatori i antioxidant.

El fet de que no tan sols l'oli d'oliva sinó que també els fruits secs (aliments característics de la dieta mediterrània) ajudin a reduir la pressió arterial, té gran relació amb el desenvolupament de l'Alzheimer com a continuació s'explicarà.

Un dels factors de risc modificables més importants de l'Alzheimer són les malalties cardiovasculars com la hipertensió arterial (HTA). Aquest fet s'explica mitjançant la hipòtesi que la pressió arterial elevada en edat mitja pot augmentar el risc a causa de la disminució de la integritat vascular de la barrera hematoencefàlica, provocant l'extravasació de proteïnes al teixit cerebral, la qual cosa pot acabar provocant dany cel·lular, apoptosi i un augment de l'acumulació de la proteïna β -amiloide (causant principal de la malaltia) (20). Per tant, ja que el factor principal a l'hora de prevenir MCDV és la dieta i l'estil de vida, aquesta tindrà també influència en el desenvolupament de l'Alzheimer.

El consum adequat d'oli d'oliva el colesterol total i també la fracció LDL (Lipoproteïna de baixa densitat) i augmenta el HDL (Lipoproteïna d'alta densitat). A més a més com ja hem comentat anteriorment és un gran antioxidant (47).

Moltes malalties es relacionen amb l'estrès oxidatiu de les cèl·lules i per tant la generació de radicals lliures, per això és important conèixer que la dieta mediterrània, rica en àcids grassos insaturats i antioxidants ajudarà a prevenir o almenys disminuir el deteriorament funcional orgànic originat per aquest estrès oxidatiu.

En relació a la ingesta d'altres suplementes, Benhaz S et al (43) compara el seguiment de la dieta NPDP (dieta adaptada a la població nòrdica amb diferents aliments

neuroprotectors) amb el seguiment de diferents tipus de dietes que han demostrat en anteriors estudis un benefici en la millora de la funció cognitiva. Els resultats de l'estudi mostren una millora en la puntuació del MMSE en aquells subjectes que presentaven una alta adherència a la dieta NPDP en comparació amb les altres dietes.

Hui C et al (44), mostra que la ingesta diària d'1,25mg d'àcid fòlic comporta millores en la funció cognitiva així com la reducció de concentracions del pèptid β -amiloide.

Una deficiència dels nivells d'àcid fòlic pot afectar a la reparació del ADN en les neurones i provocar que aquestes pateixin un dany oxidatiu, així com la toxicitat del pèptid β -amiloide (45).

Per últim, Calapai et al (36), aporta en la dieta *Cognigrape*, una càpsula que conté extracte de raïm juntament amb altres compostos com la malvidina-3-glucosid. L'estudi demostra que la presa d'aquest suplement millora la funció cognitiva. Aquesta troballa coincideix amb anteriors estudis que investigaven els efectes cognitius del raïm, els quals suggereixen que el tractament crònic amb preparats polifenòlics del raïm comporta un augment en els metabòlits bioactius cerebrals que són capaços de contrarestar els mecanismes patològics i restaurar la funció neural associada als processos de la memòria. A més a més ajuda a reduir les concentracions de la proteïna β -amiloide que tal i com s'ha esmentat anteriorment té a veure amb el desenvolupament de la demència (48).

No s'ha establert una dosi exacta pel que respecta a l'aport de suplement a la dieta, els estudis varien en dosis i aliments, i per tant no es pot establir una pauta exacta a seguir per ajudar a la prevenció del deteriorament cognitiu. És per aquest motiu que són necessaris més estudis per tal de determinar l'efecte que té la dieta en la funció cognitiva i què és el que podem fer nosaltres per prevenir-la.

Beneficis de la dieta com a factor preventiu de la depressió:

En relació a l'objectiu 3, només els estudis realitzats per Calapai et al (36), Hashimoto et al(37) i Mazza E et al (39) valoraven canvis en l'estat d'ànim a més a més de la funció cognitiva. Calapai et tal (36) valorava si la ingesta diària de la càpsula *Cognigrape*, composta per extracte de raïm, milloraria també l'estat d'ànim dels participants. El raïm,

al igual que l'oli d'oliva, el qual es valorava tant en l'estudi realitzat per Hashimoto et al (37) com per Mazza et al (39) és ric en polifenòics, rics antioxidants.

Els primers dos estudis van demostrar millores en l'estat d'ànim, no obstant e l'estudi de Mazza E et al (39) només es mostraven millores en la funció cognitiva.

La depressió està influenciada per diferents factors: genètics, immunològics, bioquímics i neurodegeneratius, els factors dels quals estan modulats per la dieta, i per tant aquesta es relaciona directament en el desenvolupament d'aquesta patologia (49).

L'adherència a una dieta mediterrània, rica en aliments antioxidants i antiinflamatoris, es relaciona per tant amb nivells més baixos de marcadors inflamatoris i activitat oxidativa. De manera contrària, una baixa adherència a aquests aliments i l'aport excessiu d'aliments rics en grasses saturades, carbohidrats refinats, contribueixen a una major inflamació i reaccions oxidatives, les quals acaben induint al procés de neurodegeneració generant impacte tant en la memòria com en el procés d'aprenentatge (49).

En concret tal i com s'investiga en aquests 3 estudis, un dels nutrients que més influencia tenen en el factor depressió són els àcids grassos omega-3, els quals s'ha demostrat en varis estudis l'eficàcia d'utilitzar suplementes d'omega-3 per la depressió unipolar i bipolar (49).

Pel que respecta a les diverses limitacions que presenta aquesta temàtica d'investigació, la majoria d'estudis estan d'acord en que la mida de la mostra poblacional d'aquests hauria de ser superior tanmateix com la durada de la intervenció.

Aquells estudis que valoraven el seguiment d'una dieta en concret, coincideixen en que és difícil delimitar amb precisió quina part de la dieta es va associar amb la prevenció del deteriorament cognitiu i per tant associar amb exactitud quins són els aliments de la dieta que tenen un efecte neuroprotector.

Alguns estudis mencionaven com una de les limitacions va ser la dificultat en l'avaluació de l'adhesió a la dieta dels participants, així com l'ús de proves estandarditzades per avaluar la funció cognitiva.

A més a més tots els estudis conclouen que es necessita una investigació més detallada dels enfocaments multinutritius en la malaltia d'Alzheimer, tot i presentar les dificultats que aquest tema presenta ja que és difícil estudiar una millora en la funció cognitiva durant períodes de temps més llargs ja que aquesta també empitjora amb el temps tot i presentar un envelliment saludable. Així mateix com recollir una mida poblacional amb les mateixes característiques.

13. Conclusions

En general, els resultats dels estudis seleccionats per la realització d'aquesta revisió sistematitzada de la literatura han demostrat una associació entre l'alimentació i el deteriorament cognitiu, bé sigui mitjançant el seguiment d'una dieta en concret o la presa de determinats suplementos alimentaris.

Els estudis utilitzats afirmen que existeix un gran nombre de nutrients que formen part dels aliments que contenen propietats que contribueixen al correcte funcionament de l'activitat cerebral, ajudant així a reduir el deteriorament cognitiu. Entre aquests nutrients es troben: àcids grassos poliinsaturats omega-3, les vitamines del grup B, C i E i d'altres nutrients propis de la dieta mediterrània.

No obstant, encara falta un major consens de la relació entre la dieta i el deteriorament cognitiu, així com les dosis òptimes de suplementos o ingesta de determinats aliments per contribuir en la prevenció de la malaltia d'Alzheimer. Al final la dieta de manera directe en sí és beneficiosa i juga un paper important en la prevenció d'aquestes malalties, però és necessari encara continuar amb aquesta línia d'investigació ja que falten evidències epidemiològiques significatives que demostrin aquesta relació.

14. **Bibliografia**

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Demencia [seu web]. 2016 [data d'actualització: 2016; data d'accés: 14 de gener de 2019]. Disponible a: <https://www.who.int/topics/dementia/es/>
2. Martin Prince A, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire Ali M, Wu Y-T, Prina M, et al. World Alzheimer Report. The Global Impact of Dementia. An Analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International (ADI). Londres; 2015.
3. Arriola E, Carnero C, Freire A, López R, López JA, Manzano S OJ. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Madrid; 2017.
4. Petersen R, Smith G, Waring S, Ivnik R, Tangalos E KE. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56:303–8.
5. Custodio N, Herrera E, Lira D, Montesinos R, Linares J, Bendejú L, et al. Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia?. An Fac Med. 2012;73(4):321-30.
6. Leis A, Taragano FE. Deterioro cognitivo leve: riesgo de demencia según subtipos. Actas Esp Psiquiatr. 2013;41(6):330-9.
7. Cancino M, Cancino M, Rehbein L. Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. Terap Psicolog. 2016;34:183–9.
8. Carrasco MM, Carrasco MM, Ortíz LA, M^a D, Sánchez I, Álvarez RM, et al. Consenso Español sobre Demencias. 2^a Ed. Sociedad Española de Psicogeriatria (SEPG): Madrid; 2005.
9. Deus Yela J, Deví Bastida J, Sáinz Pelayo M. Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer. Madrid: Editorial Síntesis; 2018.
10. Arriagada P. Neuropatología de las Demencias Neurodegenerativas. Rev Clínica Las Condes. 2016;27(3):297–308.

11. Morales IG, Farías GG, Maccioni B RB, Revisión A DE. La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2010;48(1):49–57.
12. Crespo D, Fernández C, González P, Jaramillo J, Lozano I, Viloría A. Guía de Buena Practica Clínica en Geriatria. *Decisiones terapéuticas difíciles en Alzheimer.* Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG): Madrid; 2012.
13. Fases del Alzheimer - Fundación Alzheimer España [seu web]. [data d'actualització: gener de 2019; data d'accés: 5 de maig de 2019]. Disponible a: <http://www.alzfae.org/fundacion/146/fases-alzheimer>
14. Las fases de la enfermedad de Alzheimer Alzheimer [seu web]. Barcelona: Fundación Pascual Maragall. [data d'actualització: abril de 2019; data d'accés: 5 de maig de 2019]. Disponible a: <https://blog.fpmaragall.org/las-fases-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
15. Alzheimer avanzado: complicaciones y estrategias afrontamiento [seu web]. Pamplona; Confederación Española de Asociaciones de Familiares de personas con Alzheimer y otras demencias: 2019 [data d'actualització: 6 de febrer de 2017; data d'accés: 5 de maig de 2019]. Disponible a: <https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/noticias/alzheimer-avanzado-complicaciones-y-estrategias-de-afrontamiento>
16. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol.* 2018;66(11):377-386.
17. Aulestia K. El Alzheimer en España: Situación actual de la enfermedad y su investigación [seu web]. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO) [data d'accés 15 de gener de 2019]. Disponible a: http://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/enlace25_09alzheimerespaa.pdf
18. Niu H, Álvarez I, Guillén G, Aguinaga I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología.* 2017;32(8):523-532.

19. Neu SC, Pa Judy, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer's Disease. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1178–1189.
20. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Res Ther.* 2017;9(1):1–9.
21. Armenteros FM. Alzheimer's disease and environmental risk factors. *Rev Cub de Enf.* 2019;33(1):1–19.
22. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem* 2015;88(4):640–51.
23. Rubio M, Márquez F, Campos S, Alcayaga C, Rubio M, Márquez F, et al. Adaptando mi vida: vivencias de cuidadores familiares de personas con enfermedad de Alzheimer. *Gerokomos.* 2018;29(2):54–8.
24. Losada A, Márquez M, Vara C, Gallego L, Romero R, Olazarán J, et al. Impacto psicológico de las demencias en las familias: propuesta de un modelo integrador. *Rev Clínica Contemp.* 2017;8:1–27
25. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of disorders of the brain in Spain. *Plos One.* 2014;9(8).
26. López O. Pharmacological therapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Arch Med Interna.* 2015;37(1):61–7.
27. Escuela Andaluza de Salud Pública. CADIME. Enfermedad de Alzheimer: Tratamiento farmacológico. *Bol Ter ABta.* 2014;29:9.
28. Olivera-Pueyo J, Pelegrín-Valero C. Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría.* 2015;5(2):45–55.
29. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:677–708.
30. Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los Ácidos grasos omega-3 para la

memoria y la función cognitiva. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):467–77.

31. ¿Qué es la dieta mediterránea? – Fundación dieta Mediterránea [seu web]. [data d'accès: 26 d'abril de 2019]. Disponible a: <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/#piramide>
32. González LG, Palmeros C, Gónzalez MT, Pérez M. Factores dieteticos y Nutricionales en la prevencion de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Salud Pública y Nutr.* 2016;15(1):27–37.
33. Arksey H OL. Scoping studies: towards a methodological framework. *IntJ SocRes Methodol.* 2005;8(1):19–32.
34. Santillán A, Rubio S. Enfermería Basada en la Evidencia: Investigación Clínica Aplicada a las Ciencias de la Salud. *Enferm Cardiol.* 2014;(63):15–8.
35. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. Articles 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer’s disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:965-75.
36. Calapai G, Bonina F, Bonina A, Rizza L, Mannucci C, Arcoraci V, et al. A Randomized, Double-Blinded , Clinical Trial on Effects of a Vitis vinifera Extract on Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Clinical Trial.* 2017;8(778):1–8.
37. Hashimoto M, Kato S, Tanabe Y, Katakura M, Mamun A Al, Ohno M, et al. Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:330–7.
38. Emily C, Traci C, Agrón E, Lenore JL, Grodstein F, Bernstein P. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;314(8):791–801.
39. Mazza E, Fava A, Ferro Y, Rotundo S, Romeo S, Bosco D, et al. Effect of the replacement of dietary vegetable oils with a low dose of extravirgin olive oil in the Mediterranean Diet on cognitive functions in the elderly. *J Transl Med.* 2018;1–

- 10.
40. Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutrition Journal*. 2012;11(99):1–9.
 41. Martínez MÁ, Martínez EH, Pérez A. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(7):1094–103.
 42. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *Int J Mol Sci*. 2015;16:24600–13.
 43. Shakersain B, Rizzuto D, Larsson SC, Fratiglioni L, Xu W. The Nordic Prudent Diet Reduces Risk of Cognitive Decline in the Swedish Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 2018;10(229):1-15.
 44. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators of Inflammation*. 2016;1-10.
 45. Aguilera RA, Castro FC, Campos PF, Ibacache A. Suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B12 para prevenir el deterioro cognitivo en sujetos de edad avanzada: análisis crítico de la literatura. *Rev Esp Nutr Humana y Dietética*. 2016;19(4):231.
 46. Barbour JA, Howe PRC, Buckley JD, Bryan J, Coates AM. Nut consumption for vascular health and cognitive function. *Nutr Res Rev*. 2014;27(1):131–58.
 47. Lopez A, Macaya C. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. Fundación BBVA. *Libro salud Cardiovasc* [Internet]. 2009;primera ed(fundacion BBVA):1–269. Disponible a: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2017/05/dat/DE_2009_salud_cardiovascular.pdf

48. Gowda GAN, Raftery D, Arrieta-cruz I, Sharma V, Ono K, Teplow DB, et al. Brain-Targeted Proanthocyanidin Metabolites for Alzheimer's Disease Treatment. *J Neurosci*. 2012;32(15):5144–50.
49. Ontiveros Marquez M. Depresion y Calidad de la Dieta: Revision Bibliografica. *Arch Med*. 2016;1–9.

15. Annexos

Annex 1. Avaluació qualitat metodològica estudis: qüestionari CASPe (Font: (34))

Preguntas “de eliminación”

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvo el cegamiento a:

- *Los pacientes.*
- *Los clínicos.*
- *El personal del estudio.*

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?

¿Qué desenlaces se midieron?

¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?

¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?