

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE NUTRICIÓN

*Tesis para optar por el grado académico de
licenciatura*

**EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y
SUS COMPUESTOS BIOACTIVOS SOBRE LA
FUNCIÓN COGNITIVA Y PROCESOS
INFLAMATORIOS EN PERSONAS CON
ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS.**

Nicole Obando Quirós

Febrero, 2024

TABLA DE CONTENIDOS

Contents

ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
AGRADECIMIENTOS	7
RESUMEN	8
CAPÍTULO I:	13
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.1.1 Antecedentes internacionales de la investigación	14
1.1.2 Antecedentes nacionales de la investigación	22
1.1.2 Delimitación del problema	26
1.1.3 Justificación	27
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN ...	30
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	30
1.3.1. Objetivo general	30
1.3.2. Objetivos específicos	30
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	31
1.4.1. Alcances de la investigación	31
1.4.2. Limitaciones de la investigación	31
CAPÍTULO II:	32
MARCO TEÓRICO	32
2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL	33
2.1.2 Enfermedad neurodegenerativa	33
2.1.4 Enfermedad de Alzheimer	36
2.1.5 Etapas de la enfermedad de Alzheimer	37
2.1.6 Incidencia y Prevalencia	38
2.1.7 Aspectos clínicos	39
2.1.8 Diagnóstico	40
2.1.9 Biomarcadores	41
2.1.10 Dieta mediterránea	42
2.2 Compuestos bioactivos	43
2.3 Inflamación y procesos inflamatorios en el cerebro	48
2.4 Estrés Oxidativo	50
2.5 Función cognitiva	50
2.6 Manejo nutricional actual	51

CAPITULO III:	53
MARCO METODOLOGICO	53
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	54
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	54
3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS U OBJETO DE ESTUDIO	54
3.3.1 Área de estudio	54
3.3.2 Fuente de información	55
3.3.3 Población	55
3.3.4 Muestra	55
3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión	55
3.4 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	56
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	59
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	60
3.7 PLAN PILOTO	64
3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	65
3.8.1 Revisión Sistemática	65
3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	66
3.10 ANALISIS DE DATOS	66
CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	67
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	68
4.1.1 Principales características de los estudios incluidos	68
4.1.2 Artículos incluidos en la investigación	68
4.2 Resultados según objetivos específicos y operacionalización de variables	68
CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	96
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	97
5.2 Características sociodemográficas de los estudios seleccionados	97
5.4 Mecanismos moleculares y componentes bioactivos en relación con la protección al desarrollo de Alzheimer u otras demencias	110
5.5 Impacto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios y cognitivos en personas con Alzheimer y otras demencias	116
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	119
6.1 CONCLUSIONES	120
6.2 RECOMENDACIONES	124
BIBLIOGRAFÍA	125
ANEXOS	136

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales causas de demencia

Tabla 2. Progresión del Alzheimer

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 4. Operacionalización de variables

Tabla 5. Artículos seleccionados para el estudio

Tabla 6. Datos Generales de los artículos seleccionados

Tabla 7. Características socio demográficas

Tabla 8. Compuestos bioactivos

Tabla 9. Mecanismos moleculares

Tabla 10. Impacto de la dieta mediterránea en marcadores inflamatorios y cognitivos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de la muestra

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, que me ha apoyado desde el día uno que decidí comenzar con esta carrera tan increíble, por sus sacrificios, por su amor y por ser parte fundamental de mi desarrollo académico y crecimiento personal. Son mi mayor ejemplo a seguir.

Agradezco también a mis amigos de toda la vida y a los amigos y futuros colegas que conocí durante mi paso por la universidad, que han estado para mí en las buenas y en las malas. Gracias por su apoyo, sus palabras de motivación, por acompañarme haciendo trabajos hasta largas horas de la noche y madrugadas. Definitivamente la universidad, los trabajos, las crisis y las prácticas no hubieran sido lo mismo sin ustedes.

Agradezco también a mi profesora y tutora Paola Ortiz, quien estuvo siempre atenta con mi proceso de tesis, por la paciencia que tuvo durante mis entregas y por su orientación.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecerme a mí. Porque el camino no ha sido fácil, han sido muchos sacrificios y muchas crisis, pero a pesar de todo, nunca me rendí. Por todas las veces que sentí que no lo iba a lograr y lo logré y por todas las que estén por venir. A seguir aprendiendo y creciendo, cada pasito nos hace más fuertes.

RESUMEN

Introducción: La demencia es un conjunto de síntomas clínicos que se manifiestan como un deterioro gradual en la memoria, el lenguaje, las habilidades visuales y ejecutivas, así como en la personalidad y el comportamiento. Las causas más comunes de la demencia son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular, degeneración frontotemporal, esclerosis hipocámpal, enfermedad por cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson y Demencia mixta. La dieta mediterránea se caracteriza por una alimentación abundante en frutas, verduras, aceite de oliva, pescado e infusiones. Los compuestos bioactivos son elementos que se encuentran en alimentos y cuentan con propiedades terapéuticas como la protección hepática, efectos hipoglucémicos, acciones antioxidantes, propiedades antiinflamatorias, capacidad para modular el sistema inmunológico, aceleración en la cicatrización de heridas, protección cardiovascular, actividades anticancerígenas y propiedades neuro protectoras. El funcionamiento cognitivo se refiere a múltiples habilidades mentales, incluyendo el aprendizaje, el pensamiento, el razonamiento, la memoria, la resolución de problemas, la toma de decisiones y la atención. Los biomarcadores son alteraciones biológicas que se pueden cuantificar o medir para identificar la presencia de una enfermedad, o para indicar el riesgo de desarrollarla. En este caso, las placas beta amiloide y los filamentos de tau son biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. **Objetivo General:** Evaluar el efecto de la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos en la función cognitiva y procesos inflamatorios en personas con Alzheimer y otras demencias, durante el período 2019 al 2024.

Metodología: Se realiza una revisión sistemática de artículos científicos, con enfoque cualitativo. Se siguen los parámetros de la declaración PRISMA y se utilizan bases de datos como PubMed, Science Direct, Dialnet y Scielo. Se identifican 593 artículos a los cuales se les realiza un filtrado de datos para seleccionar y clasificar los estudios por medio de la herramienta de Excel, resultando

en un total de 11 artículos que cumplen con los criterios de inclusión para esta investigación.

Resultados y Discusión: De los 11 artículos incluidos, 11 miden la variable de características socio demográficas (edad, sexo, educación, raza, país); 7 miden la variable sobre compuestos bioactivos presentes en la dieta mediterránea capaces de ejercer un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y procesos inflamatorios; 9 miden la variable de mecanismos moleculares a través de los cuales la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos pueden influir en la protección contra el desarrollo del Alzheimer y otras demencias, y 2 miden la variable del impacto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios y cognitivos en personas con Alzheimer u otras demencias. El proceso de análisis y comparación entre estudios con variables sociodemográficas, como el sexo, la edad y el nivel educativo, presenta complejidades debido a que cada investigación emplea mediciones cuantitativas diferentes. En cuanto a componentes bioactivos en la literatura se menciona el omega 3 (ácido docohexanoico y ácido eicosapentaenoico), vitamina E, ácidos grasos monoinsaturados, fibra dietética, polifenoles y flavonoides. La alimentación tipo dieta mediterránea juega un rol en la modulación de las vías de señalización involucradas en la regulación de mediadores proinflamatorios y especies reactivas de oxígeno que tienen un papel en la preservación cognitiva. **Conclusiones:** La dieta mediterránea representa una gran herramienta a nivel de abordaje para prevención y tratamiento del Alzheimer, grandes beneficios aportados por sus compuestos bioactivos como polifenoles, grasas monoinsaturadas, ácidos grasos omega 3, vitaminas y minerales como el selenio, en su sinergia generando consecuencias positivas a nivel cognitivo e inflamatorio que se traduce a un mejor estado a nivel cerebral. Se observa una notable ausencia de investigación científica sobre el efecto de la dieta mediterránea y compuestos bioactivos en los diferentes tipos de demencia. En su lugar, la mayoría de los estudios encontrados se centran específicamente en la demencia asociada con la

enfermedad de Alzheimer o declive cognitivo. **Palabras clave:** Dieta mediterránea, Compuestos bioactivos, Demencia, Inflamación, Función cognitiva)

ABSTRACT

Introduction: Dementia is a set of clinical symptoms manifested as a gradual deterioration in memory, language, visual and executive skills, as well as personality and behavior. The most common causes of dementia are Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, frontotemporal degeneration, hippocampal sclerosis, Lewy body disease, Parkinson's disease, and mixed dementia. The Mediterranean diet is characterized by abundant consumption of fruits, vegetables, olive oil, fish, and herbal teas. Bioactive compounds are elements found in foods with therapeutic properties such as liver protection, hypoglycemic effects, antioxidant actions, anti-inflammatory properties, ability to modulate the immune system, acceleration in wound healing, cardiovascular protection, anticancer activities, and neuroprotective properties. Cognitive functioning refers to multiple mental abilities, including learning, thinking, reasoning, memory, problem-solving, decision-making, and attention. Biomarkers are biological alterations that can be quantified or measured to identify the presence of a disease or indicate the risk of developing it. In this case, beta-amyloid plaques and tau filaments are biomarkers of Alzheimer's disease. **General Objective:** Evaluate the effect of the Mediterranean diet and its bioactive compounds on cognitive function and inflammatory processes in individuals with Alzheimer's and other dementias, during the period 2019 to 2024. **Methodology:** A systematic review of scientific articles is carried out, with a qualitative approach. The parameters of the PRISMA declaration are followed and databases such as PubMed, Science Direct, Dialnet and Scielo are used. A total of 593 articles are identified, which undergo data filtering to select and classify studies using Excel, resulting in a total of 11 articles that meet the inclusion criteria for this research. **Results and Discussion:** Of the 11 included articles, 11 measure the variable of socio-demographic characteristics (age, sex, education, race, country); 7 measure the variable on bioactive compounds present in the

Mediterranean diet capable of exerting a beneficial effect on cognitive function and inflammatory processes; 9 measure the variable of molecular mechanisms through which the Mediterranean diet and its bioactive compounds can influence protection against the development of Alzheimer's and other dementias, and 2 measure the variable of the impact of the Mediterranean diet on inflammatory and cognitive markers in people with Alzheimer's or other dementias. The process of analyzing and comparing studies with sociodemographic variables, such as sex, age, and education level, presents complexities because each research employs different quantitative measurements. Regarding bioactive components in the literature, omega-3, vitamin E, monounsaturated fatty acids, dietary fiber, polyphenols, and flavonoids are mentioned. The Mediterranean diet type of eating plays a role in modulating signaling pathways involved in the regulation of proinflammatory mediators and reactive oxygen species that play a role in cognitive preservation. **Conclusions:** The Mediterranean diet represents a significant approach for the prevention and treatment of Alzheimer's, with significant benefits provided by its bioactive compounds such as polyphenols, monounsaturated fats, omega-3 fatty acids, vitamins, and minerals like selenium, which, in synergy, generate positive effects on cognitive and inflammatory levels, resulting in an improved cerebral state. There is a notable absence of scientific research on the effect of the Mediterranean diet and bioactive compounds on different types of dementia. Instead, most of the studies found focus specifically on dementia associated with Alzheimer's disease or general cognitive decline. **Keywords:** Mediterranean diet, Bioactive compounds, Dementia, Inflammation, Cognitive function.

CAPÍTULO I:

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En esta sección se plantean los antecedentes en cuanto al efecto de la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos sobre la función cognitiva y procesos inflamatorios en personas con Alzheimer y otras demencias, desde el manejo a nivel nutricional como algunos datos epidemiológicos y estadísticos tanto en el ámbito nacional como internacional. Seguidamente, se incluye la delimitación del problema y la justificación de la presente investigación.

1.1.1 Antecedentes internacionales de la investigación

La demencia representa uno de los principales desafíos de salud a nivel mundial en el siglo XXI. Actualmente, más de 50 millones de personas padecen esta condición en todo el mundo, y se proyecta que esta cifra se triplique, alcanzando los 152 millones para el año 2050, conforme la población mundial envejece (Porsteinsson, 2021).

Según el Informe Mundial sobre el Alzheimer (2019), cada tres segundos, una persona desarrolla demencia y se estima que el costo anual actual de esta condición es de aproximadamente un billón de dólares, esperando duplicarse para el año 2030.

La demencia es un término que engloba una serie de trastornos neurológicos que provocan un deterioro en la cognición, incluyendo la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad para llevar a cabo actividades diarias, más allá de lo que se considera parte del envejecimiento normal. Esta representa la etapa más significativa de deterioro cognitivo y es una de las enfermedades relacionadas con la edad de mayor crecimiento (Power, 2019).

Existe una variedad de causas o tipos de demencia. Entre las más comunes se encuentra la asociada a la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia cerebrovascular, por degeneración frontotemporal, por esclerosis hipocampal, por cuerpos de Lewy, la demencia por enfermedad de

Parkinson y la demencia mixta, la cual presenta características de más de un tipo y se presenta especialmente en edades más avanzadas (Asociación del Alzheimer, 2023).

Por otro lado, la demencia también puede surgir como resultado de alguna otra enfermedad o que están relacionadas con la misma, como el VIH, lesiones en la cabeza, problemas de tiroides o deficiencia de vitamina B12. En estos casos, el deterioro cognitivo suele ir acompañado de signos y síntomas en otros sistemas del cuerpo, y el enfoque del tratamiento se centra en el control de la enfermedad subyacente (OMS, 2019).

La enfermedad de Alzheimer es una de las causas más comunes de demencia. Esta es una condición cerebral que se caracteriza por la pérdida de memoria, la agitación y la apatía, y está asociada al envejecimiento por la acumulación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, ambos implicados en el proceso de degradación progresiva y muerte de neuronas (Franco, 2023).

En la actualidad, no existe un tratamiento conocido para el Alzheimer, pero se han identificado varios factores que aumentan el riesgo. La edad, el género y las predisposiciones genéticas son factores inevitables que no pueden ser alterados. También, se ha enfatizado en la relación entre esta enfermedad y enfermedades crónicas como la hipertensión, diabetes tipo 2 y la obesidad, las cuales inducen cambios neuronales que contribuyen a la demencia. Otros factores relacionados al estilo de vida, como el estrés excesivo, el tabaquismo, la falta de actividad física y una dieta poco saludable pueden contribuir a la neurodegeneración (Grodzicki, 2020).

Uno de los primeros estudios que registró los beneficios de seguir la dieta mediterránea en términos de incidencia de la enfermedad de Alzheimer utilizó datos del Proyecto de Envejecimiento de Columbia en Washington Heights-Inwood (WHICAP) para evaluar de manera prospectiva la función cognitiva cada 1.5 años de 2258 individuos que vivían en la comunidad y no padecían demencia en Nueva York; y se reportó que la adhesión a la dieta mediterránea se relacionaba con

un riesgo menor de desarrollar Alzheimer. También, en el proyecto de Salud y Envejecimiento de Chicago, un estudio con adultos mayores de 65 años, encontraron que, entre 3790 participantes, una mayor adhesión a la dieta mediterránea, medida por puntuaciones de la escala MedDiet, se asociaba con tasas más lentas de declive cognitivo después de ajustar por edad, sexo, raza, educación, participación en actividades cognitivas y consumo de energía (Scarmeas, 2009).

Otro estudio que ha demostrado un efecto positivo de esta dieta es el estudio PREDIMED-NAVARRA aleatorio, que evaluó el rendimiento cognitivo a través del Examen del Estado Mental Mini-Mental (MMSE) y la Prueba del Dibujo del Reloj (CDT) entre 522 participantes con alto riesgo vascular y una edad media de 74.6 años. Tras 6.5 años de intervención nutricional, se observaron puntuaciones MMSE y CDT medias más altas en aquellos que se adhirieron a las intervenciones dietéticas mediterráneas en comparación con el grupo de control. En cuanto a lo más reciente, un proyecto en curso está investigando el papel específico de una dieta mediterránea enriquecida con proteínas combinada con ejercicio, en el estado nutricional y el rendimiento cognitivo en adultos mayores (PROMED-EX) (Cinta, 2015).

A nivel general, la demencia representa un impacto a nivel físico, psicológico, social y económico, no solo para quienes la padecen, sino también para sus cuidadores, las familias y la sociedad en general. A menudo, existe un bajo nivel de conocimiento y comprensión sobre la demencia, lo que puede llevar a la estigmatización y dificultar tanto el diagnóstico como la atención adecuada (OMS, 2023).

Según la OMS (2019), aproximadamente el 85% de los gastos están relacionados con el cuidado familiar y social, en lugar de ser costos médicos, y la mayoría de los sistemas de salud no cuentan con la preparación ni los recursos adecuados para satisfacer las necesidades actuales de las personas que enfrentan esta enfermedad. Por tanto, el envejecimiento de la población y el aumento

en la incidencia de la demencia tendrán importantes repercusiones en los servicios de atención de salud destinados a quienes la padecen y en el apoyo brindado a sus familias.

En la encuesta realizada por el Informe Mundial del Alzheimer (ADI, por sus siglas en inglés) y la Escuela de Economía y Ciencias Políticas de Londres, en donde se encuestan casi 70,000 personas de 155 países y se analizan 3 aspectos importantes (el conocimiento, las actitudes y el comportamiento hacia el Alzheimer), se evidencia el gran desafío que se enfrenta a nivel mundial en cuanto a esta enfermedad, donde las actitudes hacia la demencia, y específicamente el estigma, siguen siendo un obstáculo significativo para las personas que buscan información, asistencia, orientación, respaldo e incluso un diagnóstico. Esto puede detener o demorar a las personas en la formulación de planes, en el proceso de llegar a una etapa de aceptación y en la habilidad para ajustarse a vivir con demencia (ADI, 2019).

Dado a lo que se sabe actualmente sobre la compleja etiología del Alzheimer de inicio tardío y la demencia, es crucial abordar simultáneamente diversos factores de riesgo y mecanismos, y adaptar las intervenciones según los perfiles de riesgo individuales para lograr efectos preventivos óptimos. Hasta la fecha, se han completado 3 grandes ensayos de prevención europeos basados en el estilo de vida multidominio: el Estudio de Intervención Geriátrica Finlandesa para Prevenir el Deterioro Cognitivo y la Discapacidad (FINGER), el Ensayo Preventivo Multidominio del Alzheimer en Francia (MAPT), y la Prevención Holandesa de Demencia a través de Atención Vascular Intensiva (PreDIVA). El ensayo FINGER reporta efectos beneficiosos significativos en cuanto al rendimiento cognitivo global. También, los análisis exploratorios de subgrupos en MAPT y PreDIVA sugieren beneficios cognitivos en subgrupos de participantes con un mayor riesgo de demencia. En conjunto, estos estudios apuntan a que la implementación de

intervenciones multidominio basadas en el estilo de vida en adultos mayores en riesgo puede ser una estrategia factible y efectiva (Rosenberg, 2019).

El Estudio de Intervención Geriátrica Finlandesa para Prevenir el Deterioro Cognitivo y la Discapacidad (FINGER) fue el primer ensayo controlado aleatorio a gran escala y de larga duración que demuestra que una intervención de estilo de vida multidominio puede mejorar la función cognitiva en adultos mayores que tienen un riesgo elevado de desarrollar demencia (Kivipelto, 2020).

Para este estudio los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: uno que recibió consejos generales sobre salud y otro que se inscribió en una intervención multidominio de dos años que incluía asesoramiento sobre alimentación, ejercicio físico, entrenamiento cognitivo, y seguimiento de riesgos vasculares y metabólicos. Después de 24 meses, se observó una mejora del 25% en la cognición global, evaluada mediante la Batería de Pruebas Neuropsicológicas Integral (puntuación total de NTB), en el grupo de intervención multidominio en comparación con el grupo que recibió consejos generales sobre salud, incluso personas con predisposición genética experimentaron beneficios cognitivos gracias a la intervención (Kivipelto, 2020).

De este primer ensayo aleatorio a gran escala realizado en Finlandia (FINGER), nace en el 2017, la primera red global FINGERS de ensayos de intervención multidominio en estilo de vida para la reducción y prevención del riesgo de demencia. La red busca adaptar, probar y optimizar el modelo original FINGER para reducir el riesgo en todo el espectro de declive cognitivo, desde estados asintomáticos en riesgo hasta etapas sintomáticas tempranas, en diferentes entornos geográficos, culturales y económicos y así, lograr un máximo impacto científico (Kivipelto, 2020).

Los proyectos de la red mundial FINGERS se han implementado en países como Estados Unidos (U.S POINTER), Alemania (Age.Well.de), Australia (AU-ARROW), Irlanda (BRAIN DIABETES), Canadá (CAN-THUMBS UP), España (GOIZ-ZAINDU y PENSA), India (TLSA y SANSCOG), Japón (J-MINT), Malasia (My-AGELESS), China (MIND-CHINA), Singapur (SINGER), Korea del sur (SUPERBRAIN), Taiwan (THISCE) y se espera realizar proyectos similares en distintos países latinoamericanos, incluyendo Costa Rica (Carrillo, 2023).

En cuanto a la relación entre la dieta mediterránea y la función cognitiva, se encontró un estudio del año 2015 donde se investigó si la dieta mediterránea complementada con alimentos ricos en antioxidantes influye en la función cognitiva en comparación con una dieta control. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado con 447 voluntarios cognitivamente sanos con edad media de 66 años, residentes de Barcelona, España, y con riesgo cardiovascular (Cinta, 2015).

Para este estudio, los candidatos fueron asignados al azar a una de las tres intervenciones: dieta mediterránea junto con aceite de oliva (1 litro por semana), dieta mediterránea y frutos secos (15g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras), o dieta control. Se programaron sesiones trimestrales para los dos grupos de dieta mediterránea en donde se educaba a los participantes sobre cómo seguir la dieta mediterránea y se les proporcionaban los alimentos suplementarios sin costo alguno. (Cinta, 2015).

Con respecto a la evaluación del estudio, las pruebas neuropsicológicas se realizaron al inicio y se repitieron en la fecha más cercana a la terminación del estudio y los instrumentos utilizados fueron el Mini Examen del Estado Mental para evaluar la función cognitiva global, la Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey (RAVLT) para evaluar la memoria verbal episódica inmediata (suma de palabras recordadas en las 5 pruebas de aprendizaje) y retardada, y la prueba

de asociados verbales, una subprueba de la Escala de Memoria de Wechsler, para evaluar el rendimiento de la memoria episódica (Cinta, 2015).

Entre los resultados del estudio, se obtuvo que los participantes del grupo control experimentaron una disminución significativa en todas las áreas evaluadas a diferencia de los grupos con dieta mediterránea y aceite de oliva o frutos secos, cuyo componente de memoria mejoró significativamente. Además, los componentes de cognición frontal y global mejoraron en el grupo de dieta mediterránea y aceite de oliva. Por lo que se concluyó que, en una población de personas mayores, una dieta mediterránea complementada con aceite de oliva o frutos secos puede contrarrestar el declive cognitivo relacionado con la edad (Cinta, 2015).

En Estados Unidos, el interés por la enfermedad de Alzheimer aumentó significativamente con la promulgación de la Ley del Proyecto Nacional del Alzheimer (NAPA). Esta ley, firmada en enero de 2011, instó a la creación de un Plan Nacional para agilizar la investigación y mejorar la atención y servicios para las personas y familias que viven con esta enfermedad o trastornos relacionados (Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, 2023).

Ahora, el departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos (HHS), está enfocado en identificar formas de prevenir el Alzheimer y trastornos relacionados y en abordar los desafíos que enfrentan tanto las personas afectadas como sus cuidadores. Para eso, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA, por sus siglas en inglés) lidera los esfuerzos de los Institutos Nacionales de Salud en investigación clínica, conductual y social sobre la enfermedad de Alzheimer, con el propósito de encontrar maneras de tratar y prevenir este trastorno (ASPE, 2021).

Actualmente, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA, por sus siglas en inglés) está respaldando 462 ensayos clínicos activos sobre la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. Del total de ensayos, 158 son no farmacológicos y 10 de estos se enfocan en la dieta

y suplementos. Sin embargo, de los 10 ensayos relacionados a la dieta y suplementos solo 3 de ellos estudian la dieta mediterránea, todos se encuentran en etapa de aplicación y aún no muestran resultados.

El primero de ellos titulado “Mind Diet and dementia prevention in Ischemic Stroke patients” y realizado por Neelum Aggarwal en el Centro Médico de la Universidad Rush, evalúa el efecto de una intervención de 3 años utilizando la dieta MIND (dieta mediterránea y dieta DASH en conjunto) en el deterioro cognitivo, habilidades funcionales y síntomas depresivos de 500 pacientes entre 60 a 80 años que fueron hospitalizados por un accidente cerebrovascular isquémico agudo y son dados de alta tras hospitalización. (NIA, 2023).

El proyecto analiza un grupo con la intervención MIND y otro con una atención post accidente cerebrovascular habitual mediante el cambio en medidas de acumulación de placas beta amiloide provenientes de imágenes de retina, e integridad macro y microestructural del cerebro obtenida mediante resonancia magnética en 300 participantes seleccionados al azar. Otros marcadores bioquímicos por evaluar en el total de participantes son el plasma A-beta 42/A-beta 40, factor neurotrófico derivado del cerebro y marcadores plasmáticos de estrés oxidativo e inflamación. (NIA, 2023).

El segundo ensayo titulado “Brain Healthy Soul Food Diet Intervention Among Older African Americans” es realizado por Ashley Shaw en el Centro Médico de la Universidad de Kansas e incorpora esta dieta mediterránea como base en la intervención y la adapta a los valores culturales y preferencias alimenticias de los afroamericanos. La investigadora planea realizar una prueba piloto de la intervención para poder verificar su validez y diseñar un ensayo clínico aleatorizado que permita evaluar el efecto de la intervención en la reducción de factores de riesgo cardiovascular relacionados con la enfermedad de Alzheimer en esta población. (NIA, 2023).

En el tercer ensayo titulado “Enhanced Mediterranean Diet for Alzheimer's Disease Prevention” y realizado por Debra Sullivan en el Centro Médico de la Universidad de Kansas, se administra la dieta mediterránea en conjunto con educación y asesoramiento en un ensayo aleatorizado que prueba su efectividad frente a un grupo control con dieta baja en grasas en cuanto al cambio cognitivo durante un año en 200 adultos mayores. Para determinar su efectividad se compara la puntuación global de cognición antes y después del ensayo, se determina el volumen cerebral, sistemas antioxidantes cerebrales (glutación y vitamina C) y se estudian marcadores cardio metabólicos como la presión arterial, glucosa, HbA1c, proteína C-reactiva, insulina, pruebas avanzadas de lípidos y fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (NIA, 2023).

1.1.2 Antecedentes nacionales de la investigación

En los países en vías de desarrollo, los estudios de epidemiología indican un aumento progresivo en la incidencia de la demencia, siendo en Latinoamérica, donde se espera el mayor aumento de casos para el año 2050. A pesar de este esperado crecimiento en la región, la información epidemiológica es escasa tanto en América Latina como en Costa Rica (Montero, 2022).

De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Discapacidad (ENADIS) del año 2018, se observa un aumento en el porcentaje de población con alguna forma de discapacidad a medida que avanza la edad, sin mencionar el tipo. En el caso de la población de 65 años y más, aproximadamente el 35% presenta alguna forma de discapacidad, y dentro de este grupo, un 40.1% tiene una discapacidad de gravedad considerable. A pesar de esto, aún no se cuentan con datos estadísticos específicos sobre la relación entre demencia y discapacidad. (Montero, 2022).

El estudio “Características clínicas de los casos de demencia diagnosticados en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología”, del año 2015, tuvo como objetivo

identificar los principales tipos de demencia atendidos en la Unidad de Trastornos de Memoria y Conducta del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología. (Miranda, 2015)

Para la valoración de dicho estudio, se utilizó la prueba mini mental, la de dibujo del reloj y la escala clínica de la demencia (CDR), se evaluaron 1659 casos de los cuales 65,8% reunieron criterios de demencia y de estos, el 42,9% correspondió a enfermedad de Alzheimer, la edad media fue de 79,6 + 6,7 años y el 66,2% de los casos fueron mujeres. El 24% de los casos tenía antecedente familiar de demencia, y el 95,7% presentaba uno o más factores de riesgo cardiovascular, siendo la hipertensión arterial el más frecuente con un 70,2%. Con respecto al grado de demencia, el 27,1% correspondió a demencia leve; el 31,9% moderada; el 39,3% moderada-severa y el 1,7% severa. Además, el 90% de los casos presentó uno o más trastornos neuroconductuales (Miranda, 2015).

En un estudio descriptivo que define el perfil de los usuarios con demencia que han ingresado a la Unidad de Atención Comunitaria Geriátrica del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología Doctor Raúl Blanco Cervantes, desde enero del 2012 a junio del 2020, se evidencia que las demencias de tipo vascular fueron la causa de ingresos más frecuente con un 46,7%, seguido de las demencias mixtas con un 26,4% y tan solo un 16,5% de los pacientes ingresados al programa presentaban enfermedad de Alzheimer (Picado, 2020).

También, se encuentra que la mayoría de las personas ingresadas al programa durante esos años provenían del sur de San José, siendo Desamparados el cantón que más aportó pacientes al programa, con un 19% de ingresos provenientes de esa zona (Picado, 2020).

En la actualidad, tres hospitales nacionales cuentan con programas sólidamente establecidos para atender a pacientes con Alzheimer: el Hospital Dr. Raúl Blanco Cervantes, Hospital San Juan de Dios y el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Asimismo, el centro de Investigación en

Neurociencias también realiza investigaciones en temas relacionados a esta enfermedad. Entre sus proyectos vigentes se incluyen el Refrescamiento atencional en la memoria de trabajo visual: correlatos neurofisiológicos y cognitivos y el Estudio comparativo entre hembras y machos de los cambios moleculares y epigenéticos que ocurren en el modelo animal 6-hidroxidopamina de la enfermedad de Parkinson (Fornaguera, 2018).

Asimismo, se encuentran dos organizaciones no gubernamentales que se encargan de brindar información sobre la enfermedad de Alzheimer, educación y apoyo a los seres queridos y quienes la padecen. Estas son Fundalzheimer y la Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas (ASCADA).

El Centro de Investigación en Neurociencias y el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Costa Rica realizaron una investigación llamada “Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica.

Una realidad poco investigada.” y publicada en la revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas (Neuroeje) en el año 2018, cuyo objetivo fue aportar evidencia sobre la cantidad de estudios de carácter investigativo que se hayan hecho a nivel nacional, con población costarricense, relacionados con la enfermedad de Alzheimer en el país. Se realizó una búsqueda exhaustiva en distintas bases de datos tanto nacionales como internacionales, utilizando como descriptores “Enfermedad de Alzheimer” o “Alzheimer” y “Costa Rica”.

Desde el año 1998, se encontraron solo 30 investigaciones con muestras costarricenses de pacientes o cuidadores de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. De esos estudios, 18 (60%) eran trabajos de tesis y 12 (40%) trabajos publicados en revistas científicas indexadas como la Revista Terapéutica, Ciencia, Tecnología y arte; Revista de la Asociación del Alzheimer, Acta Médica Costarricense, Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD, entre otras (Fornaguera, 2018).

La mayoría de las investigaciones tomadas en cuenta se realizaron en el periodo entre 2010 y 2019, lo que refleja un interés creciente sobre el tema y un punto clave para tratar de promover las investigaciones en esta área. Según el estudio, aproximadamente el 66% de las personas que sufren algún tipo de demencia en el mundo viven en países de renta media y baja, dentro de los cuales se incluye Costa Rica y, sin embargo, solo el 10% de la investigación que se realiza al respecto se lleva a cabo en dichos países (Fornaguera, 2018).

Otro estudio que muestra información relevante es el “Estudio de prevalencia de demencia en adultos mayores de la comunidad de Santo Domingo de Heredia, Costa Rica” desarrollado por la Asociación Costarricense de Alzheimer y otras demencias asociadas (ASCADA) en colaboración con el Instituto de Investigación y Desarrollo Académico Científico (IIDCA) de la Universidad de Santa Paula y coordinado con la secretaría técnica de salud mental del Ministerio de Salud. El objetivo de este fue estimar la prevalencia de las personas con deterioro cognitivo o demencia y analizar factores de riesgo asociados en personas del cantón de Santo Domingo de Heredia. (Román, 2019).

Para esta investigación realizada por ASCADA y el IIDCA, participaron un total de 101 adultos mayores de esa región, en donde se valoró el estado cognitivo y factores asociados utilizando el protocolo desarrollado por el grupo “10/66 Dementia Research Group” de la Asociación Internacional de Alzheimer (ADI) durante los años 2016 y 2017. Este protocolo cuenta con seis cuestionarios: entrevista sobre el hogar, entrevista sociodemográfica y de factores de riesgo, entrevista clínica, batería de prueba cognitiva, examen físico y neurológico y entrevista al informante (en caso de tener acompañante) (Román, 2019).

Dentro de los resultados se muestra que el desempeño promedio en las pruebas fue de 32,62 puntos (DS: 5,99; rango: 10-43), y el 60,4% de los participantes se ubicaron por debajo del percentil 50

(34 puntos), el cual es el punto de corte que determina algún grado de deterioro cognitivo (Román, 2019).

A nivel clínico, el factor de riesgo más reportado fue la hipertensión arterial con un 33,7%, seguido por diabetes con un 27,7%, y una evidencia de cardiopatía en un 20% de los casos. También, se encontraron cifras significativas de hábito de fumado en algún momento de la vida (28%) y consumo de alcohol, en donde un 15,8% reportó antecedentes de alcoholismo y un 14% confirmó consumir bebidas alcohólicas en la actualidad (Román, 2019).

La información proporcionada previamente demuestra que, en Costa Rica, los datos epidemiológicos con respecto a la demencia y el Alzheimer se alinean con los datos a nivel internacional en cuanto al crecimiento de la población y aumento de casos, más no hay suficientes estudios o publicaciones que aborden o respalden esta realidad en el país, lo cual se vuelve necesario para poder tener un mejor manejo integral de la enfermedad a futuro.

1.1.2 Delimitación del problema

Se realiza una búsqueda sistemática sobre artículos científicos en idioma inglés relacionados al tema en estudio en diferentes bases de datos como Pubmed, Science Direct, Scielo y Dialnet. Durante el período 2019-2024.

Se excluye de la revisión sistemática todos aquellos artículos publicados como revisiones de literatura o narrativas, artículos de revista, libros, estudios de cohorte o en poblaciones no referentes al tema de investigación, noticias o publicaciones de divulgación científica cuyo enfoque fueran estudios de laboratorio en animales o planes piloto y cuyos resultados no sean acordes a las variables y propósito del estudio.

1.1.3 Justificación

Las enfermedades neurodegenerativas son una causa extendida de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Estas se distinguen por la presencia de neuroinflamación, estrés oxidativo y una disminución progresiva de neuronas, células gliales y conexiones neuronales en el cerebro y la médula espinal (Franco, 2023).

La enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo más frecuente, constituyendo el 60%-80% de todos los casos de demencia, lo que la coloca como la quinta causa principal de muerte a nivel mundial. Esta enfermedad impacta en mayor medida a la población de edad avanzada y está emergiendo como una inquietud de salud a nivel global (Grodzicki, 2020)

Ahora bien, en el reporte sobre Salud Global y Envejecimiento, se proyecta que la población de individuos de 60 años o más va a incrementar cuatro veces en solo cuatro décadas llegando a 2.1 mil millones en 2050. No obstante, el aumento en la longevidad no implica necesariamente una mejora en su calidad de vida; lo que representa un reto para los profesionales de la salud, quienes deben contribuir a que esta creciente población no sólo viva más tiempo, sino también de manera más saludable (Mazza, 2021).

A pesar de que los avances en medicina aumentan la expectativa de vida, la inflamación causada por el proceso de envejecimiento y la edad avanzada, son factores que aumentan la probabilidad de desarrollar distintas enfermedades crónicas, incluyendo el deterioro cognitivo y la demencia (Mazza, 2021).

Por esta razón, es que este tipo de enfermedades representan una de las principales preocupaciones de salud en los países desarrollados. Debido a que su progresión suele extenderse a lo largo de los años y los primeros síntomas tienden a manifestarse en etapas avanzadas de la vida, el proceso

continuo de envejecimiento que experimentan las sociedades modernas contribuye al aumento en la prevalencia de estos trastornos (Grodzicki, 2020).

Actualmente, no se tiene un entendimiento completo de la causa de la enfermedad de Alzheimer, y el enfoque del tratamiento con medicamentos se centra en aliviar los síntomas. Sin embargo, se ha encontrado que ciertos aspectos del estilo de vida podrían afectar la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, estos aspectos pueden abarcar desde la actividad física hasta el consumo de tabaco, alcohol y la dieta (Stefaniak, 2022).

Diferentes estudios de observación sugieren que una alimentación adecuada, a menudo subestimada, puede tener un impacto positivo en el cerebro. Consumir más frutas, verduras, legumbres, frutos secos y pescado, al tiempo que se reduce la ingesta de carne, productos lácteos ricos en grasa y dulces, se asocia con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Dentro de este contexto, se ha investigado de manera particular el patrón alimenticio conocido como la dieta mediterránea, donde un gran número de compuestos bioactivos que conforman este tipo de dieta pueden influir en los mecanismos patológicos del Alzheimer y actuar como agentes antioxidantes, antiinflamatorios y moduladores de mecanismos moleculares patológicos que pueden contribuir con el desarrollo del Alzheimer, como la formación de placas amiloides y ovillos de tau (Grodzicki, 2020).

La investigación sobre la relación entre la dieta y la demencia ha evolucionado desde el análisis de nutrientes específicos y su impacto en el riesgo de demencia, hasta el estudio de la adhesión a dietas completas. Sin embargo, las diferencias metodológicas entre los estudios, como las variaciones en la forma en que se define y evalúa la dieta, han generado resultados poco consistentes, y en algunos estudios no se han observado tales efectos (Dobрева, 2022).

Por tanto, analizar los elementos de la dieta mediterránea representa una estrategia más adaptable que puede contribuir a estandarizar la metodología de la investigación y reducir la variabilidad en los hallazgos. Asimismo, las pautas de salud pública pueden transmitirse de manera más efectiva al detallar grupos de alimentos que se deben incorporar o evitar en la alimentación (Dobrevá, 2022).

El estudio de los componentes de la dieta mediterránea ofrece tres ventajas. En primer lugar, al analizar los elementos esenciales de la dieta, se permite cierta flexibilidad en su seguimiento, manteniendo su enfoque principal y aspecto multifactorial. También, facilita la cuantificación de la ingesta de grupos de alimentos específicos para asegurar el aporte máximo de sus beneficios, ya que no hay suficiente evidencia sobre la cantidad o frecuencia en el consumo de los alimentos que conforman esta dieta como pescado, cereales integrales y verduras. Por último, se da a conocer la contribución de cada componente alimentario en cuanto a efectos beneficiosos, puesto que muchos conocen la dieta y su asociación, pero no la razón de sus componentes (Dobrevá, 2022).

Con base en esto, se evidencia la importancia de realizar una investigación que vincule la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos con la función cognitiva y procesos inflamatorios en individuos con la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, resaltando los beneficios y funciones de este grupo de alimentos y sus componentes en los diferentes procesos que llevan a la enfermedad y que puede contribuir con el tratamiento o prevención de la misma.

Desde el punto de vista nutricional, es pertinente llevar a cabo una investigación sistemática sobre el presente tema, debido a que en Costa Rica la información disponible sobre esta condición es limitada, de manera que se busca contribuir significativamente con la información, comprensión y concientización de esta enfermedad neurológica, específicamente desde una perspectiva nutricional.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto que tiene la dieta mediterránea y la ingesta de sus compuestos bioactivos en la función cognitiva y los procesos inflamatorios de personas diagnosticadas con Alzheimer y otras demencias?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

En esta sección se encuentran detallados el objetivo general y los objetivos específicos de dicha investigación.

1.3.1. Objetivo general

Evaluar el efecto de la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos en la función cognitiva y procesos inflamatorios en personas con Alzheimer y otras demencias, durante el período 2019 al 2024.

1.3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar socio demográficamente los estudios seleccionados en la revisión y su metodología aplicada.
- Identificar los compuestos bioactivos presentes en la dieta mediterránea que ejercen un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y procesos inflamatorios de personas con Alzheimer y otras demencias.
- Describir los mecanismos moleculares a través de los cuales la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos influyen en la protección contra el desarrollo del Alzheimer.
- Examinar el impacto de la dieta Mediterránea en los marcadores inflamatorios en personas con Alzheimer y otras demencias.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances de la investigación

Se espera alcanzar los objetivos propuestos con la información recolectada en la investigación.

1.4.2. Limitaciones de la investigación

Una de las limitaciones encontradas son los artículos sobre estudios en el tema de investigación que no se encontraban con versión gratuita o acceso completo para lectura. También, se encontraron muchos artículos sobre el tema que no son aceptados por el tipo de documento y contaban con información relevante.

Con respecto a la investigación, en la información de las fuentes seleccionadas no hay mención de componentes específicos sobre la generación de deterioro cognitivo en alimentos como la carne roja y nueces. Además, no todos los individuos de los estudios poseen la enfermedad de Alzheimer u alguna otra demencia, sino también hay individuos sanos y con declive cognitivo leve.

Con respecto al abordaje de las otras demencias es importante recalcar que a pesar de que se realizó una búsqueda automatizada con palabras claves, incluyendo la palabra “demencia”, la información recopilada tiene su foco principalmente en la causa más común de demencia: la enfermedad de Alzheimer o personas con declive cognitivo.

A nivel de datos sociodemográficos, en la muestra existe la limitante donde una porción de los sujetos no refiere información con respecto a la educación o reportan información a nivel general en cuanto a años de estudio, por lo que no es posible clasificarlo.

CAPÍTULO II:
MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

En este capítulo, se exponen los fundamentos teóricos que constituyen esta investigación y la relación entre cada uno de ellos. También, se abordan diversos conceptos con la finalidad de proporcionar una comprensión más detallada de los temas vinculados a las variables bajo estudio y así, establecer conexiones con los resultados obtenidos en la investigación.

2.1.2 Enfermedad neurodegenerativa

Se le denomina enfermedades neurodegenerativas a un conjunto de enfermedades que incluye el Alzheimer, Parkinson, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica, las cuales surgen de la producción inusual y acumulación de grupos de proteínas mal plegadas en el cerebro. Las personas de edad avanzada son el grupo de mayor riesgo para este tipo de enfermedades (Yang Y, Iglesias M, 2021).

En todo el mundo, estas enfermedades son una causa extendida de morbilidad y mortalidad, caracterizadas por procesos de inflamación, estrés oxidativo y agotamiento neuronal, incluyendo el mal funcionamiento y la pérdida progresiva de neuronas, células gliales y redes neuronales en el cerebro y médula espinal. En la actualidad, los tratamientos pueden aliviar los síntomas, pero no existe una cura, por lo que se vuelve importante buscar métodos terapéuticos nuevos y más eficaces para hacer frente a estas enfermedades (Franco G et al 2023).

Existen varios tipos de mecanismos biológicos que se han asociado con la neurodegeneración, como el estrés oxidativo, la neuro inflamación, la excitotoxicidad, la disfunción mitocondrial, el plegamiento y agregación anormal de proteínas y la apoptosis. Todos estos se han visto implicados en el desarrollo y progresión de enfermedades neurodegenerativas (Shafika M, K.N.S S, 2020).

2.1.3 Demencia

La demencia es un conjunto de síntomas clínicos que se manifiestan como un deterioro gradual en la memoria, el lenguaje, las habilidades visuales y ejecutivas, así como en la personalidad y el comportamiento. Esto resulta en la incapacidad de llevar a cabo distintas actividades en la vida diaria. La enfermedad de Alzheimer es la causa principal de demencia y constituye aproximadamente el 80% de todos los casos (Palimariciuc M et al 2023).

Según Gaugler J et al (2023), otras causas comunes de la demencia además de la enfermedad de Alzheimer son la enfermedad cerebrovascular, degeneración frontotemporal, esclerosis hipocampal, enfermedad por cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson y Demencia mixta, la cual hace referencia a cuando se presenta el conjunto de varias de estas causas. A continuación, se describen cada una de ellas.

Tabla 1. Principales causas de demencia

Causas	Características
1. Enfermedad de Alzheimer	Se caracteriza por la acumulación de la proteína beta-amiloide alrededor de las neuronas y la proteína tau dentro de las neuronas. Estos cambios están acompañados de inflamación y atrofia del tejido cerebral que conlleva a la pérdida de neuronas y el daño en el tejido cerebral.
2. Enfermedad cerebrovascular	Se da cuando los vasos sanguíneos del cerebro sufren algún daño o el tejido cerebral se lesiona

	<p>por una insuficiente llegada de sangre, oxígeno o nutrientes al cerebro. Cuando se experimentan estos cambios, las personas presentan síntomas de demencia y se les diagnostica demencia vascular.</p>
<p>3. Degeneración frontotemporal</p>	<p>Esta se presenta cuando las células nerviosas en las regiones frontal y temporal del cerebro mueren y hay una disminución en el tamaño normal de los lóbulos, lo que produce un ablandamiento en las capas superiores de la corteza cerebral. También, se pueden presentar cantidades anormales de la proteína tau o de la proteína de unión al ADN en respuesta a transactivadores (TDP-43).</p>
<p>4. Esclerosis hipocampal</p>	<p>La esclerosis hipocampal es el encogimiento y endurecimiento del tejido en el hipocampo cerebral, una región fundamental en la memoria y formación de recuerdos. Estos cambios van de la mano con la acumulación de la proteína TDP-43, la cual adopta una estructura anormal.</p>
<p>5. Enfermedad por cuerpos de Lewy</p>	<p>La enfermedad o demencia por cuerpos de Lewy se da cuando grupos anormales de la</p>

	proteína alfa-sinucleína (o cuerpos de Lewy), se acumulan en la corteza cerebral.
6. Enfermedad de Parkinson	La enfermedad de Parkinson se caracteriza por acumulaciones de la proteína alfa-sinucleína que aparecen en una región profunda del cerebro llamada sustancia negra. Se cree que estas agrupaciones provocan la degeneración de las células nerviosas encargadas de producir dopamina. A medida que esta enfermedad progresa, la alfa sinucleína también puede acumularse en la corteza cerebral.
7. Demencia Mixta	Esta se diagnostica cuando un individuo presenta cambios a nivel cerebral que refieren a más de una de las causas anteriores de demencia, por lo que también se le puede llamar patología mixta.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Asociación del Alzheimer, 2024.

2.1.4 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se puede definir como una disminución gradual de las funciones cognitivas, la cual se acompaña de cambios en la habilidad para realizar las tareas cotidianas y en la capacidad para interactuar y reaccionar ante el ambiente externo. Los mecanismos de esta enfermedad van progresando lentamente debilitando partes del cerebro, que, a su vez, llegan a

repercutir en la memoria, la percepción, la comunicación e interacción social y otras funciones automáticas (Palimariciuc M et al 2023).

2.1.5 Etapas de la enfermedad de Alzheimer

La progresión de esta enfermedad puede ser diferente para cada individuo y la mayoría de las personas viven entre 4 y 8 años después del diagnóstico. A nivel general, consta de tres etapas: preclínica, deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer y demencia por enfermedad de Alzheimer (Rasmussen J, Langerman H, 2022).

Según Gaugler J et al (2023), la fase de demencia se divide en demencia leve, moderada y severa. A continuación, se presenta una tabla con las características resumidas de cada fase.

Tabla 2. Fases de progresión del Alzheimer

Fases	Características
Preclínica	En esta etapa, el individuo puede presentar cambios medibles en el cerebro como primeros signos de la enfermedad, pero se mantienen asintomáticos. Acá, el cerebro logra adaptarse a los cambios o alteraciones y no afecta el funcionamiento diario del individuo.
Deterioro cognitivo leve (DCL)	La persona presenta evidencia de cambios cerebrales asociados a la enfermedad junto con síntomas nuevos pero leves como dificultad con la memoria, lenguaje y pensamiento. Estos problemas cognitivos pueden ser perceptibles por la persona afectada y su familia, pero no para otras personas fuera del círculo cercano y no afectan la capacidad de realizar las actividades diarias. Acá ya el cerebro no puede

	adaptarse ni compensar el daño a nivel neuronal. Algunos individuos con DCL no experimentan un deterioro adicional o incluso pueden volver a un estado de cognición normal.
Demencia leve	La mayoría de las personas pueden realizar sus actividades diarias de manera independiente, aunque pueden necesitar ayuda en ciertas tareas para garantizar su seguridad.
Demencia moderada	Suele ser la etapa más prolongada. Aquí se experimentan mayores dificultades con la memoria y el lenguaje. La persona afectada puede sentirse confundida y puede ser más complicado realizar tareas que requieran de varios pasos, como bañarse o vestirse. Pueden mostrar cambios en su personalidad y comportamiento, incluyendo un aumento de desconfianza y agitación. También, podrían tener problemas para reconocer a sus seres queridos.
Demencia severa	La capacidad de comunicación verbal se ve reducida. Las personas en esta etapa se vuelven incapaces de moverse de la cama y esto las hace susceptibles a complicaciones físicas como coágulos sanguíneos, infecciones en la piel y sepsis. También, el daño cerebral puede dificultar la alimentación e ingesta de líquidos y causar infecciones pulmonares por alimentos desviados a la tráquea en lugar del esófago.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Asociación del Alzheimer, 2024.

2.1.6 Incidencia y Prevalencia

A nivel mundial, la cantidad de individuos que padecen demencia experimentó un incremento del 117% entre 1990 y 2016, principalmente a causa del proceso de envejecimiento demográfico. Este

patrón es el resultado de una disminución en la tasa de natalidad acompañada de un aumento en la esperanza de vida, lo que genera una redistribución en los grupos etarios. Estos cambios, incluyendo las estimaciones de prevalencia según la edad, resultan en un considerable aumento de personas afectadas por demencia (Nichols E et al 2022).

En el año 2019, había una mayor cantidad de mujeres afectadas por demencia en comparación con los hombres. Según análisis, esa tendencia continuará hasta el año 2050, a pesar de que los hombres presentan una mayor incidencia de factores de riesgo a nivel vascular que las mujeres. Sin embargo, la tasa alta de longevidad de las mujeres sobre la de los hombres o las posibles diferencias de género en los procesos biológicos de la enfermedad de Alzheimer pueden explicar esta diferencia en cuanto a la afectación entre hombres y mujeres (Nichols E et al 2022).

En la actualización de la Comisión Lancet del 2020 sobre prevención, intervención y atención de la demencia, se planteó la posibilidad de prevenir hasta un 40% de los casos de demencia por medio de intervenciones enfocadas en los factores de riesgo modificables, por lo que realizar estos cambios pueden tener el potencial de disminuir la carga de la enfermedad a futuro y mejorar las proyecciones actuales (Livingston G et al 2020).

2.1.7 Aspectos clínicos

El inicio de la enfermedad de Alzheimer suele ser asintomático, y se estima que los signos pueden aparecer hasta 20 años después de los primeros cambios en la estructura cerebral. Este desarrollo progresivo de la enfermedad produce importantes déficits en la función cognitiva, especialmente en el área del hipocampo. También, puede llevar a atrofia cerebral, la cual es causada por la pérdida significativa de células cerebrales y una capacidad reducida por parte del cerebro para metabolizar la glucosa (Stefaniak O et al 2022).

La causa exacta de la enfermedad de Alzheimer es desconocida, pero existen condiciones médicas y factores de estilo de vida que se vinculan con un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve, así como demencia tipo Alzheimer, incluyendo: la edad avanzada, la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión arterial, el colesterol alto, la obesidad, la depresión, la falta de ejercicio físico, un bajo nivel educativo, la participación poco frecuente en actividades mentales o sociales estimulantes, y la presencia de la variante genética APO-E4. Además, existe una mayor probabilidad de progresión en aquellos con más de uno de estos factores de riesgo (Rasmussen J, Langerman H, 2022).

Con respecto a la farmacología, la FDA ha aprobado siete fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer. Cinco de estos, como donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina y la combinación de memantina con donepezil, están diseñados para mejorar los síntomas, pero no alteran la evolución de la enfermedad. Los otros dos, aducanumab y lecanemab, pueden modificar la biología de la enfermedad eliminando la beta amiloide del cerebro y desacelerando el deterioro cognitivo en personas que se encuentran en las primeras etapas. Estos medicamentos no constituyen una cura para la enfermedad y tampoco son adecuados para todas las personas afectadas por el Alzheimer (Gaugler J et al 2023).

2.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se realiza según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (MDE) o el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA), los cuales se basan en la atención a síntomas, cambios notables en la conducta y personalidad del individuo. La confirmación de dicho diagnóstico se realiza por imágenes y biomarcadores moleculares relevantes en la enfermedad, como cambios en el volumen cerebral, depósitos de placas beta amiloide y presencia de filamentos

de tau, así como también pruebas serológicas y presencia de mutaciones (Palimariciuc M et al 2023).

Actualmente, se ha logrado un avance en la detección de estos cambios en el cerebro. Ahora se puede identificar niveles anómalos de placas beta amiloide o filamentos tau en el líquido cefalorraquídeo (líquido que rodea el cerebro) mediante una técnica llamada tomografía por emisión de positrones (TEP) donde se escanean imágenes que muestran la acumulación de dichos biomarcadores (Gaugler J et al 2023).

2.1.9 Biomarcadores

Los biomarcadores son alteraciones biológicas que se pueden cuantificar o medir para identificar la presencia de una enfermedad, o para indicar el riesgo de desarrollarla. En este caso, las placas beta amiloide y los filamentos de tau son biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (Gaugler J et al 2023).

Según Janeiro et al (2021), los marcadores biológicos de alteraciones histopatológicas en la enfermedad de Alzheimer son las placas seniles, compuestas por acumulaciones del péptido amiloide β ($A\beta$), ovillos neurofibrilares (NFT) formados por depósitos fibrilares de la proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau), neuroinflamación, disfunción sináptica y neurodegeneración.

La clasificación de la neurodegeneración se basa en la presencia de proteína tau y amiloide (AT(N)). Estos biomarcadores se pueden clasificar como biomarcadores "A" los que incluyen la tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide y los niveles de $A\beta_{42}$ y $A\beta_{42/40}$ en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por otro lado, los biomarcadores "T" comprenden la proteína tau en PET y la forma fosforilada de tau en LCR (p-Tau), y por último, los biomarcadores "N" incluyen la resonancia magnética estructural, el PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), la tau total en LCR (t-Tau) y la proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NFL) (Janeiro et al 2021).

Según Ying Wang W et al (2015), la microglía es el conjunto de células inmunitarias más comunes en el sistema nervioso central (SNC). Dependiendo del estado de activación y los eventos patológicos encontrados, esta puede ejercer un papel neurotóxico o neuro protector. Su activación puede contribuir con la reducción del A β aumentando su fagocitosis, eliminación y degradación. Sin embargo, una activación prolongada puede conducir a la liberación de citocinas proinflamatorias que pueden llegar a causar daño y pérdida neuronal.

La microglía se puede clasificar en dos tipos, la forma M1 (activada por lipopolisacáridos) incluye el IFN- γ o TNF- α y su función se basa en la defensa contra patógenos y células tumorales mediante la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , TNF- α , STAT3, IL-6, IL-12, IL-23, y radicales libres como especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, la forma de microglía M2 promueve la remodelación/reparación del tejido y la angiogénesis mediante la liberación de altos niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10, IL-4, IL-13 y TGF- β , y bajos niveles de citocinas proinflamatorias (Ying Wang W et al 2015).

2.1.10 Dieta mediterránea

La “Dieta Mediterránea” hace referencia a los hábitos alimenticios de quienes viven en las costas del mar mediterráneo, principalmente en áreas como Grecia, sur de Italia y el sur de Europa. La cocina mediterránea se caracteriza por una alimentación abundante en frutas, verduras, aceite de oliva, pescado e infusiones. (Franco G et al 2023).

Los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea se atribuyen a los efectos de los productos alimenticios y sus nutrientes con posibles efectos neuro protectores. Estos productos incluyen pescado y frutos secos que contienen ácidos grasos omega-3, vino que contiene polifenoles, y frutas, verduras y cereales que contienen antioxidantes (Stefaniak O et al 2022).

Cabe mencionar, que la Dieta Mediterránea cumple con el aporte energético de macronutrientes recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo 55%-60% de carbohidratos, 10%-15% de proteínas y menos del 30% de grasas (Yang Y, Iglesias M, 2021).

Diferentes estudios han demostrado que el consumo prolongado de alimentos provenientes de una dieta mediterránea aporta beneficios positivos tanto en enfermedades crónicas como trastornos neurológicos, y protegen al cerebro del envejecimiento y del desarrollo de este tipo de enfermedades degenerativas como el Alzheimer. Dichos beneficios se vinculan con la actividad de compuestos bioactivos dentro de la dieta (Franco G et al 2023).

Según Tosti V et al (2018) los cinco principales mecanismos que podrían facilitar los efectos positivos para la salud y la longevidad de la dieta mediterránea tradicional son: reducción de lípidos, protección contra el estrés oxidativo, la inflamación y la agregación plaquetaria, alteración de hormonas y factores de crecimiento relacionados con el desarrollo del cáncer, restricción de aminoácidos específicos para inhibir las vías de detección de nutrientes y producción de metabolitos por la microbiota intestinal que afectan la salud metabólica.

2.2 Compuestos bioactivos

Los compuestos bioactivos derivados de plantas han generado un gran interés debido a sus propiedades medicinales bien conocidas, que abarcan desde la protección contra la apoptosis hasta la acción antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena y antimicrobiana, así como beneficios para la salud del sistema nervioso, hepático, cardiovascular y otros (Shoaib S et al 2023).

Entre las potenciales propiedades terapéuticas se encuentra la protección hepática, efectos hipoglucémicos, acciones antioxidantes, propiedades antiinflamatorias, capacidad para modular el

sistema inmunológico, aceleración en la cicatrización de heridas, protección cardiovascular, actividades anticancerígenas y propiedades neuroprotectoras (Kessas K et al 2022).

Debido a su acción biológica y valor nutricional, han sido estudiados en entornos de laboratorio como en organismos vivos en los últimos años (Kessas K et al 2022).

2.2.2 Vitamina D

Vitamina liposoluble también conocida como calciferol, es un compuesto que ofrece protección al sistema nervioso. Esta se produce principalmente en la piel como respuesta a la radiación ultravioleta del sol, pero también se puede obtener a través de la dieta, a través de alimentos como el pescado (Grodzicki W, Dziendzikowska K, 2020).

Según Grodzicki W, Dziendzikowska K (2020) esta vitamina puede desempeñar un papel importante en la prevención de la demencia debido a su capacidad para reducir la producción de ciertas moléculas inflamatorias en células del cerebro y los niveles de A β en áreas clave para la memoria, como el hipocampo, facilitando su eliminación por parte de células inmunitarias como los macrófagos. Además, la vitamina D juega un papel importante en el mantenimiento del equilibrio de calcio, cuya alteración se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas.

De acuerdo con Mielech A et al (2020), un nivel bajo de vitamina D en el suero se asocia con el riesgo de trastornos cognitivos, pero la suplementación con una dosis de 400 UI no brinda resultados efectivos.

2.2.3 Vitamina C

El ácido ascórbico ejerce protección sobre el sistema nervioso gracias a su capacidad para eliminar radicales libres, reducir la actividad del β -amiloide y participar en la quelación de hierro, zinc y cobre. Cumple una función crucial como antioxidante en el sistema nervioso central (Mielech A et al 2020).

2.2.4 Vitamina E

Esta vitamina liposoluble está conformada por ocho sustancias, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles, de los cuales cualquiera puede presentarse en las siguientes cuatro formas químicas α , β , γ o δ . Estas se pueden encontrar en diferentes alimentos principalmente en nueces, semillas y aceites vegetales (Grodzicki W & Dziendzikowska, K 2020).

Según Mielech A et al (2020) una concentración reducida de vitamina E puede estar asociada con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, que la suplementación con dosis más altas (2000 UI) es más efectiva que las dosis más bajas (400 UI), y que un mayor consumo de vitaminas antioxidantes (E y C) puede ayudar a mejorar las capacidades cognitivas.

2.2.5 Selenio

El selenio es un mineral esencial para el funcionamiento del cerebro. Durante la depleción de selenio, los niveles cerebrales se mantienen durante un tiempo prolongado a expensas de otros tejidos, mientras que la deficiencia severa de selenio causa daño cerebral irreversible. La selenoproteína P (SELENOP), transportadora de selenio en circulación, parece tener un papel especial al llevar el selenio al cerebro al ser absorbida por las neuronas a través del receptor de apolipoproteína E 2 (LRP8), un miembro de la familia de receptores de lipoproteínas exclusivamente expresado en el cerebro (Aaseth J et al 2021).

Las nueces de Brasil son la fuente alimenticia más rica en selenio. Otros alimentos con alto contenido de selenio incluyen vísceras, pescados y crustáceos. Según la evaluación de ingesta de selenio realizada por la EFSA en las poblaciones europeas, los principales grupos de alimentos que contribuyen a la ingesta de selenio son los lácteos, la carne, los cereales y los productos pesqueros (Turk D et al 2023).

2.2.6 Ácidos grasos Omega 3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFAs) son lípidos presentes en las membranas celulares que brindan soporte estructural y funcional. Su acción disminuye la rigidez de las membranas, lo cual es importante ya que una alta fluidez de membrana es esencial para mantener la integridad sináptica. Estos tienen efectos diversos en los sistemas cardiovascular y nervioso central, y se ha encontrado que están relacionados con la protección ante el declive cognitivo por la edad (Palimariciuc M et al 2023).

Según (Grodzicki, W & Dziendzikowska, K 2020), los ácidos grasos omega-3 de cadena larga están conformados por el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosapentaenoico n-3 (DPA). El DHA se encuentra presente principalmente en pescados y es el más abundante en el cerebro. Además, la actividad de la $\Delta 4$ desaturasa, la enzima que participa en la síntesis del DHA, disminuye con la edad, lo que resulta en una disminución de la síntesis de DHA en las personas mayores. Estas características hacen del DHA el ácido graso omega-3 más prometedor en el contexto de las enfermedades del sistema nervioso central relacionadas con la edad.

2.2.7 Fibra dietética

La fibra dietética está compuesta por polisacáridos con un mínimo de 10 unidades monoméricas (UM) u oligosacáridos que tienen entre 3 y 9 UM. Entre estos, los polisacáridos se clasifican en polisacáridos no amiláceos (NSP) y almidón resistente (RS), mientras que los oligosacáridos incluyen oligosacáridos resistentes (RO). De todos estos, los RO en general son altamente solubles y fermentables, pero menos viscosos, los RS no son solubles ni viscosos y solo parcialmente fermentables. Las fibras NSP varían en gran medida, algunas siendo altamente solubles, viscosas y fermentables, mientras que otras no lo son (Myhrstad M et al 2020).

Según Myhrstad M et al (2020), la fibra soluble se fermenta típicamente a ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés), principalmente acetato, propionato y butirato por la microbiota intestinal. Estos SCFA se transportan al sistema circulatorio sistémico y pueden afectar directamente el metabolismo mediante la unión a receptores acoplados a proteínas G (GPR). Los SCFA son una importante fuente de energía para las células epiteliales intestinales y contribuyen a fortalecer la defensa a nivel intestinal. Una mejor función de barrera intestinal reduce la penetración de microbios y moléculas microbianas en el sistema circulatorio sanguíneo, reduciendo así las respuestas inmunitarias asociadas con enfermedades metabólicas.

2.2.8 Polifenoles

Los polifenoles son un grupo de compuestos naturales que se caracterizan por la presencia de un anillo aromático en su estructura, con diferentes niveles de grupos hidroxilo unidos a ellos. Hasta la fecha, se han identificado alrededor de 8000 formas estructurales diferentes de estos compuestos presentes en diversas fuentes alimenticias como frutas (manzanas, bayas, cacao), verduras, hierbas, granos, vino tinto, nueces, té, cebollas y semillas (Nasir, S 2022).

Los efectos neuro protectores exhibidos por los polifenoles dietéticos pueden ser debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, pero la evidencia circunstancial también sugiere que su papel beneficioso se atribuye a nuevas rutas terapéuticas mediante la modulación de las vías de señalización intracelular, la expresión génica y la actividad enzimática en enfermedades neurodegenerativas (Nasir, S 2022).

2.2.9 Flavonoides

Los flavonoides son el grupo más grande de polifenoles, con alrededor de 6000 moléculas. Estos compuestos fenólicos se encuentran en granos, frutas, verduras, aceite de oliva virgen extra (AOVE) y

bebidas como el té, el café y el vino tinto. A nivel dietético, realizan actividades antioxidantes y antiinflamatorias de gran importancia (Abdelhafid N et al 2021).

Según Mirabelli M et al (2020), los flavonoides se pueden clasificar según su estructura química en flavonoles, flavonas, flavan-3-oles, antocianinas, flavanonas e isoflavonas.

2.2.10 Carotenoides

Los carotenoides son pigmentos naturales presentes en muchas frutas y verduras, los cuales son responsables de sus colores como el amarillo, naranja y rojo. Existen diferentes tipos de carotenoides, uno de los más valiosos es la astaxantina, que actúa como antioxidante, reduciendo el estrés oxidativo y protegiendo las células nerviosas. Otros carotenoides como la luteína, la zeaxantina y el licopeno también ofrecen beneficios neuro protectores, neutralizando radicales libres y protegiendo el ADN contra daños oxidativos, por lo que estos compuestos podrían ser útiles en la prevención de enfermedades neurodegenerativas (Grodzicki W, Dziendzikowska K, 2020).

2.3 Inflamación y procesos inflamatorios en el cerebro

2.3.2 Inflamación asociada al envejecimiento

El envejecimiento implica una serie de cambios fisiológicos tanto en el sistema inmunológico innato como en el adaptativo, a lo que se le denomina inmunosenescencia. Uno de los signos característicos de la inmunosenescencia es el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado clínico a nivel sistémico, marcado por niveles elevados de citocinas y mediadores proinflamatorios en circulación como la interleucina (IL-1, IL-6), la proteína C-reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral (TNF) (Charisis S et al 2021).

En lo que respecta al cerebro, la inflamación asociada al envejecimiento se ha vinculado con el deterioro cognitivo, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales (un componente de la demencia vascular), contribuyendo a ser una de las causas más frecuentes de demencia y deterioro cognitivo (Charisis S et al 2021).

Desde este punto de vista, es relevante hablar del índice inflamatorio de la dieta o dietético (DII), el cual es una herramienta que se puede usar para medir el potencial inflamatorio de las dietas de las personas y contribuir al desarrollo de intervenciones dietéticas personalizadas y estratégicas para el mantenimiento de la salud cognitiva (Charisis S et al 2021).

Este índice consta de 45 parámetros alimentarios, incluyendo energía, nutrientes, compuestos bioactivos y alimentos. Su puntaje evalúa la dieta de una persona en un rango que va desde altamente antiinflamatoria hasta altamente proinflamatoria, siendo el puntaje mayor el de una dieta más proinflamatoria y el puntaje menor de una más antiinflamatoria (Charisis S et al 2021).

Además, está relacionado o vinculado con marcadores inflamatorios en el sistema corporal como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas y la proteína C-reactiva (Song W et al 2022)

2.3.3 Neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta del sistema nervioso central (SNC) ante estímulos dañinos como toxinas, traumatismos, lesiones, isquemia, tumores, infecciones o enfermedades, la cual puede alterar la homeostasis del organismo, disminuir las funciones cognitivas y motoras del sistema nervioso central y llevar a una muerte neuronal progresiva (Ahmad M et al 2022).

Esta respuesta genera un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que permite el tráfico de células inmunes y factores proinflamatorios solubles hacia el SNC, donde pueden interactuar directamente con células gliales y neuronales y contribuir con el proceso inflamatorio. Normalmente, la respuesta inflamatoria elimina el peligro y cuando esto se logra, se activan las vías antiinflamatorias para contrarrestar el proceso inflamatorio y restaurar la integridad y función del tejido. Sin embargo, si los factores desencadenantes de la inflamación son persistentes, puede surgir una neuro inflamación crónica (Fontana L et al 2021)

Según Ahmad M et al (2022) a pesar de que no hay una causa clara del Alzheimer, la inflamación crónica puede dar lugar a la formación de placas de A β , que a su vez provocan una mayor agregación e inflamación, afectando las sinapsis neuronales e influyendo en una respuesta proinflamatoria, donde se liberan factores proinflamatorios como citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α), quimiocinas (CCL2, CCL3, CXCL8), factores de transcripción (NF- κ B) y péptidos (bradiquinina). Esta respuesta inflamatoria desregulada afecta la función cerebral a largo plazo y contribuye a la neurodegeneración.

2.4 Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo junto con la neurodegeneración asume un papel importante en la patogénesis de problemas neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer. Varios estudios han demostrado que tanto el estrés oxidativo como la agregación de proteínas desencadenan un proceso de eventos que pueden provocar la muerte neuronal en diversos trastornos neurodegenerativos (Teibo J et al 2020).

El estrés oxidativo contribuye con el daño interno en proteínas, lípidos e incluso en la estructura del ADN, tanto como un factor subyacente en el proceso de envejecimiento como en el desarrollo de enfermedades crónicas. En cuanto a la enfermedad de Alzheimer, el estrés oxidativo puede provocar la muerte neuronal ya que es desencadenado por las placas beta amiloides y su agrupación se relaciona con la creación de placas seniles, las cuales se acumulan en las paredes de vasos sanguíneos cercanos a las neuronas cerebrales y resulta en la muerte de las mismas. (Stefaniak O et al 2022)

2.5 Función cognitiva

La función cognitiva se ve afectada en diversos tipos de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. El funcionamiento cognitivo se refiere a múltiples habilidades mentales, incluyendo el aprendizaje, el pensamiento, el razonamiento, la memoria, la resolución de problemas, la toma de decisiones y la atención. Asimismo, las habilidades cognitivas fluidas (Gf) se refieren al razonamiento o pensamiento, la velocidad de procesamiento y la capacidad de resolver problemas en situaciones novedosas, independientemente del conocimiento adquirido (Fisher G et al 2019).

Actualmente, hay varias pruebas disponibles para evaluar la función cognitiva, que, si bien no proporcionan información sobre la causa específica del deterioro, sí son de gran importancia porque ayudan en su detección. Entre las más comunes se encuentra el Mini Examen del Estado Mental (MMSE), con una puntuación máxima de 30 puntos y una sospecha de discapacidad para aquellos con una puntuación de 25 o menos (dependiendo del estudio), el Tect del Dibujo del Reloj (CDT), la Prueba de Detección Cognitiva Breve (Mini-Cog) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) cuya puntuación es similar al MMSE (Yang Y, Iglesias M, 2021).

Cuando los tests anteriores no se pueden realizar por la condición en la que se encuentra el paciente, hay otras herramientas muy útiles para medir el nivel de deterioro en la función cognitiva, por ejemplo, la Escala de Deterioro Global-Funcional de Reisberg (GDS-FAST) y la Evaluación Clínica de Demencia (CDR) (Yang Y, Iglesias M, 2021).

2.6 Manejo nutricional actual

La dieta mediterránea y en particular su combinación con la dieta DASH, conocida como la dieta MIND, son patrones nutricionales basados en muchos alimentos ricos en compuestos bioactivos que apuntan a ser los más efectivos para lograr prevenir la neurodegeneración (Grodzicki W, Dziendzikowska K, 2020).

Actualmente y según evidencia, existen tres tipos de dietas que presentan efectos beneficiosos en la función cognitiva: la dieta mediterránea, la dieta DASH y la dieta MIND.

Con respecto a la dieta mediterránea, los efectos positivos se deben a las propiedades de los alimentos y sus nutrientes, los cuales poseen distintos beneficios para la protección del sistema nervioso. Por otro lado, a pesar de que la dieta DASH tiene como propósito principal prevenir la hipertensión, el interés de esta dieta en el tema radica en la relación establecida entre la presión arterial y la función cognitiva. Por último, la dieta MIND resulta de la combinación de la dieta mediterránea y la dieta DASH, siendo diseñada con el propósito de reducir la probabilidad de desarrollar trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer. Esta se centra en alimentos de origen vegetal, al igual que las dos anteriores, resaltando el consumo de vegetales de hoja verde, frutos secos y arándanos por sus propiedades neuro protectoras (Stefaniak O et al 2022).

CAPITULO III:
MARCO METODOLOGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación presenta un enfoque cualitativo basándose en la recolección de información sin la cuantificación a nivel numérico para abordar el eje temático de los efectos de la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos sobre la función cognitiva y procesos inflamatorios en individuos con Alzheimer y otras demencias, utilizando la metodología PRISMA.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente revisión sistemática consta en el análisis, explicación y presentación de los datos extraídos de múltiples fuentes bibliográficas que fueron filtradas de forma sistemática para estar directamente relacionadas con la temática seleccionada. La presente investigación es de tipo descriptiva donde según Veiga de Cabo et al (2008) el investigador se limita a describir uno o varios fenómenos sin intención de establecer relaciones causales con otros factores.

3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS U OBJETO DE ESTUDIO

En este apartado se incluye el área de estudio, fuentes de información utilizadas, características de la muestra, criterios de inclusión y exclusión definidos en el proceso de selección de artículos sobre la evidencia con respecto al efecto de la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos en la función cognitiva y procesos inflamatorios de personas con Alzheimer y otras demencias que serán desarrollados en el análisis y discusión de resultados.

3.3.1 Área de estudio

La presente investigación no está limitada a un área geográfica específica, analizando artículos en múltiples países entre ellos incluidos Italia, Estados Unidos, Israel, Reino Unido, Australia y Libano.

3.3.2 Fuente de información

Para el desarrollo del capítulo 3 y 4 se utiliza como base fuentes primarias extraídas de diversas bases de datos. Adicionalmente, se utilizan fuentes secundarias para las demás secciones como antecedentes y marco teórico conceptual.

3.3.3 Población

La población de la investigación está conformada por todos los estudios encontrados que estén relacionados al efecto de la dieta mediterránea, componentes bioactivos, función cognitiva y procesos inflamatorios de personas con Alzheimer u otras demencias. Se seleccionaron un total de 593 artículos.

3.3.4 Muestra

Se constituye como muestra, todos los artículos relevantes que cumplen con los criterios de inclusión para realizar la investigación, utilizando la metodología PRISMA. Se obtiene un total de 11 estudios para posteriormente realizar el análisis y discusión de los resultados.

3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Se establecen los siguientes parámetros de inclusión y exclusión con el objetivo de que los estudios seleccionados cumplan con características definidas en los objetivos específicos de la investigación.

Tabla 3.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos de texto completo	Artículos de acceso restringido requieren pago o afiliación para su acceso.

Estudios publicados entre 2019-2024	Artículos tipo revisión, libros, tesis, estudios de caso, análisis tipo clúster, de perspectiva, piloto, cohorte, manuscrito del autor.
Artículos que hablen específicamente de dieta mediterránea, componentes bioactivos en función cognitiva o inflamación en población con Alzheimer u otras demencias.	Artículos en mujeres embarazadas.
Información extraída de bases de datos confiables: Pubmed, Science Direct, Scielo y Dialnet.	Artículos en sujetos con otras patologías
Artículos en inglés y español	Evidencia científica en animales.
Artículos con sujetos mayores a 50 años.	
Artículos con sujetos normales, con deterioro cognitivo o demencia tipo Alzheimer.	

Fuente: elaboración propia, 2024.

3.4 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Entre los instrumentos utilizados se encuentra Zotero (ANEXO 1), el cual es una extensión que se coloca en Google Chrome y permite detectar y guardar contenido de las bases de datos seleccionadas. Con esta misma herramienta se continuó el filtrado a través de la identificación de estudios duplicados.

Además de este, se utiliza el programa de Excel para continuar el filtrado. Las primeras 2 pestañas constituyen las bases de datos utilizadas con todos los artículos encontrados referentes al tema, las

siguientes 2 pestañas se dividen en aquellos artículos que fueron seleccionados para la muestra total y aquellos que no se incluyeron en la investigación.

Seguidamente, se divide en 2 pestañas los estudios que se excluyeron por ser un tipo de investigación o documento no aceptado y por aquellos que se enfocaban en otra población no relacionada a la población en análisis.

Las palabras clave en combinación con los operadores booleanos utilizados fueron (mediterranean diet OR bioactive compounds) AND dementia AND (inflammation OR cognitive function) para el filtrado eficiente de los artículos de interés.

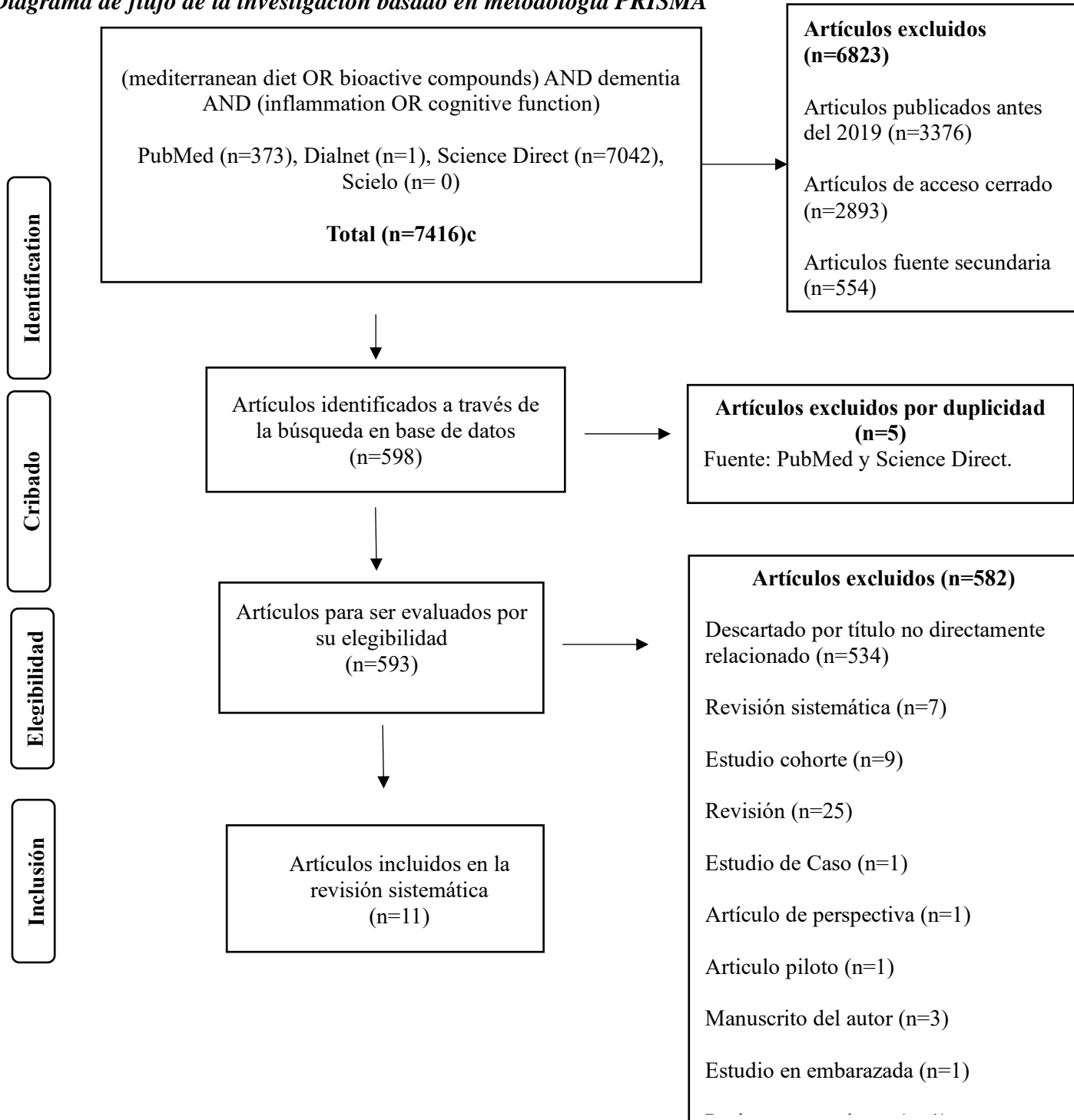
3.4.1 Metodología PRISMA

Una vez ejecutado el proceso de filtrado a través de las bases de datos, se realiza la recolección de la información para desarrollar la revisión sistemática con los artículos obtenidos mediante el filtrado guiándose con la metodología PRISMA.

En la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) consta de ocho pasos fundamentales: identificación, búsqueda, selección, evaluación, extracción de datos, síntesis, presentación y publicación. Este enfoque riguroso se utiliza para llevar a cabo revisiones sistemáticas y metaanálisis, garantizando la transparencia, la reproducibilidad y la calidad de la investigación en el campo de la salud y otras disciplinas (Page et al., 2021)

Figura 1.

Diagrama de flujo de la investigación basado en metodología PRISMA



Fuente: elaboración propia, 2024.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la presente investigación es de tipo no experimental de corte transversal sin manipulación de variables, realizada la obtención de la información durante el mes de Setiembre 2023 y enero del 2024.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 4. Operacionalización de variables

Objetivo Específico	Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Caracterizar socio demográficamente los estudios seleccionados en la revisión y su metodología aplicada	Características sociodemográficas	Características que abarcan varios factores sociales y demográficos de una población como edad, género, educación y ocupación. Estas son esenciales para comprender y	Mediante la información obtenido en la revisión bibliográfica.	Edad Sexo Raza Nivel Educativo	Años Femenino Masculino Blanco no hispano, negro o afroamericano no hispano, hispano, indígena americano, multirracial y otro. Nivel Primario Nivel Secundario Nivel Universitario	Base de datos Excel

		analizar la composición, distribución y dinámica de las poblaciones humanas.		País de residencia	Italia, Estados Unidos, Israel, Reino Unido, Australia y Líbano.	
Identificar los compuestos bioactivos presentes en la dieta mediterránea que ejercen un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y procesos inflamatorios de personas con	Efectos de compuestos bioactivos	Compuestos químicos presentes en los alimentos con efectos beneficiosos para la salud con la capacidad de modificar diferentes	Mediante la información obtenido en la revisión bibliográfica.	Composición de la dieta	Contenido de polifenoles en la dieta. Contenido de omega 3, Contenido de vitaminas en la dieta. Contenido de minerales en la dieta.	Base de datos Excel

Alzheimer y otras demencias		procesos metabólicos. (Kessas K et al 2022).			Contenido de antioxidantes en la dieta.	
Describir los mecanismos moleculares a través de los cuales la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos influyen en la protección contra el desarrollo del Alzheimer	Mecanismos moleculares de la dieta mediterránea	Procesos biológicos y bioquímicos a nivel molecular influenciados por componentes de la dieta mediterránea. (Nani A et al 2021).	Mediante la información obtenido en la revisión bibliográfica.	Nivel molecular	Contenido de polifenoles, omega, vitaminas en la dieta, minerales y antioxidantes en la dieta. A β 40, A β 42/40, A β 42/t-tau y t-tau IFN- γ , IL-6, NF κ B, y TNF- α	Base de datos Excel

<p>Examinar el impacto de la dieta Mediterránea en los marcadores inflamatorios en personas con Alzheimer y otras demencias.</p>	<p>Marcadores inflamatorios y cognitivos.</p>	<p>Alteraciones biológicas que se pueden cuantificar o medir para identificar la presencia de una enfermedad, o para indicar el riesgo de desarrollarla. (Gaugler J et al 2023).</p>	<p>Mediante la información obtenido en la revisión bibliográfica.</p>	<p>Marcadores cognitivos Marcadores inflamatorios</p>	<p>Aβ40, Aβ42/40, Aβ42/t-tau y t-tau IFN-γ, IL-6, NFκB, y TNF-α</p>	<p>Base de datos Excel</p>
--	---	---	---	--	---	----------------------------

Fuente: Elaboración propia, 2024.

3.7 PLAN PILOTO

El plan piloto se basa en la utilización de la herramienta desarrollada para la recolección de datos, llevándose a cabo la búsqueda en bases de datos confiables Pubmed, Science Direct, Dialnet y Scielo. Se implementa una combinación de palabras y operadores booleanos para optimizar la búsqueda e iniciar el filtrado de artículos según el eje temático utilizando (mediterranean diet OR bioactive compounds) AND dementia AND (inflammation OR cognitive function).

El rango de fecha fue el primer filtro utilizado siendo de 2019 a 2024 para contar con 5 años de antigüedad, que fueran artículos de fuente primaria, se exportan a la herramienta de Zotero (ANEXO 1) para identificar duplicados y posteriormente, exportarlos a Excel en donde se filtran individualmente según título para así, descartar inicialmente artículos que no estuvieran relacionados directamente con el tema por su título.

Una vez realizado esto, se empiezan a filtrar por colores según los predefinidos criterios de inclusión y exclusión tomándose como no elegibles: no acceso completo, revisiones, revisiones sistemáticas, meta análisis, tesis, artículos de revista, estudios hechos en animales, libros, estudios de cohorte, estudios en embarazadas u otras enfermedades no relacionadas a la población en estudio, manuscrito del autor y esto permite tener una muestra final de artículos homogéneos de fuentes primarias.

Así mismo, se dividen a pestañas en Excel para poder separar cada uno de los artículos excluidos y posteriormente, desarrollar una matriz con los 11 artículos incluidos, añadiendo datos como título, autor, fecha, idioma y base de datos de donde se obtuvo.

3.7.1 Resultado de búsqueda

En la siguiente tabla se muestra según base de datos cuantos artículos fueron seleccionados en cada base de datos utilizando la combinación de palabras claves con operadores booleanos establecidos para esta investigación.

Tabla 5.

Artículos elegibles en las distintas bases de datos por palabras clave

Base de datos	Palabras claves	Total de artículos
Pubmed	(mediterranean diet OR	5
Science Direct	bioactive compounds) AND	6
Scielo	dementia AND (inflammation	0
Dialnet	OR cognitive function)	0

Fuente: Elaboración propia, 2024.

3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.8.1 Revisión Sistemática

El presente estudio se desarrolla utilizando la guía establecida por la metodología PRISMA para identificar, recolectar y analizar la información con más relevancia encontrada mediante la búsqueda de las investigaciones extraídas de las bases de datos.

Inicialmente se selecciona la temática de estudio, planteamiento de objetivos general y específicos, pregunta de investigación para posteriormente establecer los criterios de inclusión y exclusión, utilizando una terminología de búsqueda para sistematizar la búsqueda haciéndola replicable.

Una vez se utiliza la terminología para la búsqueda, se utilizan los primeros filtros para incrementar la especificidad de los artículos seleccionados como fecha de publicación periodo no menor a 5 años, tipo de artículo que sea original (ensayos clínicos) y una vez estos están adecuadamente

filtrados se exportan a Zotero para un segundo filtro donde se eliminan duplicados y finalmente, el tercer filtrado es cuando se exporta a Excel y se realiza el análisis de los artículos de forma individual para obtener un total de 11 artículos que cumplen con los criterios definidos en esta investigación.

3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Se explica a detalle la metodología en el apartado 3.4, con respecto a los artículos obtenidos para la revisión sistemática se cuenta con un total de 11 artículos elegibles que cuentan con los criterios de inclusión y exclusión obtenidos mediante la base de datos y filtrados con las herramientas de Zotero y Excel.

3.10 ANALISIS DE DATOS

Se confirma que la información recolectada cumpla con los criterios de la metodología PRISMA que es específica para la naturaleza de este tipo de estudio (revisión sistemática), se realiza una síntesis narrativa mediante la cual se redactan los resultados obtenidos para posteriormente discutirlos y estos resultados de la mano con las conclusiones responden directamente a los objetivos específicos predefinidos.

Se realiza un análisis de la información de carácter cualitativo para poder responder tanto la pregunta de investigación como los objetivos del presente estudio. Finalizando con una discusión donde se utilizan como base los resultados para el planteamiento de los apartados finales que son las conclusiones y recomendaciones.

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Esta sección expone los resultados de cada artículo que cumple con los criterios de inclusión y exclusión de la investigación que se clasificaron como elegibles para la revisión sistemática realizada desde el periodo de Diciembre 2023 a Enero del 2024 donde se extraen 11 artículos de 7416 encontrados en las bases de datos.

4.1.1 Principales características de los estudios incluidos

Los 11 artículos científicos seleccionados provienen de investigaciones de fuente primaria que cuentan con acceso abierto y con fecha de publicación desde el año 2019.

De los 11 artículos incluidos, 11 miden la variable de características socio demográficas; 7 miden la variable sobre compuestos bioactivos presentes en la dieta mediterránea capaces de ejercer un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y procesos inflamatorios; 9 miden la variable de mecanismos moleculares a través de los cuales la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos pueden influir en la protección contra el desarrollo del Alzheimer y otras demencias, y 2 miden la variable del impacto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios y cognitivos en personas con Alzheimer u otras demencias.

4.1.2 Artículos incluidos en la investigación

La siguiente tabla N°6 muestra todos los artículos científicos seleccionados que cumplen con los criterios de la investigación que fueron incluidos en la revisión y con datos de título, año, autor, país, idioma y bases de datos donde fue recolectado.

4.2 Resultados según objetivos específicos y operacionalización de variables

En las siguientes tablas de la 7 a la 10 responden a los objetivos específicos establecidos en la investigación y operacionalización de variables.

Tabla 6.*Datos generales de los artículos elegibles*

Número de artículo	Título	Autor y año	País	Idioma	Base de datos
1.	Adherence to the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet and exposure to selenium species: A cross-sectional study	Urbano et al (2024)	Italia	Ingles	Science Direct
2.	The Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet is associated with physical function and grip strength in older men and women	Talegawkar et al (2022)	USA	Ingles	Science Direct
3.	Effect of Mediterranean diet and Mediterranean diet plus calorie restriction on cognition, lifestyle, and cardiometabolic health: A randomized clinical trial	Tussing-Humphreys (2022)	USA	Ingles	Science Direct
4.	The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED)	Kaplan et al (2022)	Israel	Ingles	Science Direct

	combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS)				
5.	Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults	Godos et (2023)	Italia	Ingles	Science Direct
6.	Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial	Hoscheidt S et (2022)	USA	Ingles	Pubmed
7.	Adherence to a Mediterranean Diet is associated with physical and cognitive health: A cross-sectional analysis of community-dwelling older Australians	Allcock L, Mantzioris E y Villani A (2022)	Australia	Ingles	Pubmed
8.	Feasibility and acceptability of a multi-domain intervention to increase Mediterranean diet adherence and physical activity in older UK adults at	Shannon OM et al (2021)	Reino Unido	Ingles	Pubmed

	risk of dementia: protocol for the MedEx-UK randomised controlled trial				
9.	Building research in diet and cognition (BRIDGE): Baseline characteristics of older obese African American adults in a randomized controlled trial to examine the effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cognitive functioning	Sanchez-Flack JC et al (2020)	USA	Ingles	Science Direct
10.	Exploring the Effects of a Mediterranean Diet and Weight Loss on the Gut Microbiome and Cognitive Performance in Older, African American Obese Adults: A Post Hoc Analysis	McLeod A et al (2023)	USA	Ingles	Pubmed
11.	Effect of Mediterranean Dietary Pattern on Cognitive Status in Community-Dwelling Older Adults	Yaghi N et al (2023)	Líbano	Ingles	Pubmed

Fuente: elaboración propia, 2024.

Tabla 7.

Resultados de las características sociodemográficas los estudios seleccionados en la revisión y su metodología aplicada.

#	Titulo	Autor, Año	Tamaño de Muestra	Metodología	Características sociodemográficas
	Adherence to the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet and exposure to selenium species: A cross-sectional study	Urbano et al (2024)	137 sujetos 62 hombres y 75 mujeres.	Estudio tipo transversal, semi cuantitativo a través de un cuestionario.	Edad: <50 años 58.4% ≥50 años 41,6% Sexo: Mujeres y hombres Nivel educativo: Escuela Primaria 1.5% Escuela intermedia 14.5% Escuela secundaria 48.2% Educación superior 35.8% País: Italia Raza: No indica
	The Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet is associated with	Talegawkar et al (2022)	1358 sujetos 646 hombres y 712 mujeres.	Estudio prospectivo a través de un cuestionario.	Edad: 68 ±13.6 años Sexo: Mujeres y hombres Nivel educativo: 16.7±2.5 años País: Estados Unidos

physical function
and grip strength in
older men and
women

Raza:

Blanco, no hispano: 71.9
%

Negro, no hispano:
22.1%

Otro: 6%

Effect of Tussing- 185 sujetos Ensayo clínico
Mediterranean diet Humphreys 26 hombres y aleatorio.
and Mediterranean (2022) 159 mujeres.
diet plus calorie
restriction on
cognition, lifestyle,
and cardiometabolic
health: A
randomized clinical
trial

Edad:66.3±6.1

Sexo: Mujeres y
hombres.

Nivel educativo:

No graduado de colegio
2.2%

Graduado de colegio
37.5%

Grado de licenciatura
9.8%

Grado universitario
20.1%

Grado profesional 30.4%

País: Estados Unidos

Raza:

Negro o afroamericano,
no hispano: 169 sujetos

Hispano: 2

					Blanco, no hispano: 2
					Indígena americano: 1
					Multiracial: 11
The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS)	Kaplan et al (2022)	284 sujetos 251 hombres y 33 mujeres	Ensayo clínico longitudinal	Edad: 51.1±10.6 Sexo: Mujeres y hombres. Nivel educativo: No indica País: Israel Raza: No indica	
Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults	Godos et al (2023)	883 sujetos 382 hombres y 501 mujeres	Estudio observacional.	Edad: Q1: 65.4 años media Q2: 65.8 años media Q3: 63.8 años media Q4: 65.3 años media Sexo:	

Q1: Hombres 40.5%

Mujeres 59.5%

Q2: Hombres 40.5%

Mujeres 59.5%

Q3: Hombres 47.8%

Mujeres 52.2%

Q4: Hombres 41%

Mujeres 59%

Nivel educativo:

Q1: Bajo 48.8% Medio

29.8% Alto 21.4%

Q2: Bajo 54.5% Medio

31.9% Alto 13.6%

Q3: Bajo 52.2% Medio

30.3% Alto 17.3%

Q4: Bajo 44% Medio

41% Alto 14.9%

País: Italia

Raza: No indica

Mediterranean and Hoscheidt S 87 sujetos Ensayo clínico

Western diet effects et (2022) 58 hombres y aleatorio.

on Alzheimer's 29 mujeres.

disease biomarkers,

cerebral perfusion,

and cognition in

Edad:

Declive Cognitivo Leve:

56.2±5.1

Normal: 56.3±5.1

Sexo: Mujeres y

hombres

mid-life: A
randomized trial

Nivel educativo:

Declive Cognitivo Leve:

Dieta Mediterránea:

14.46 ± 2.5 años

Dieta Occidental: 15.33

± 2.8 años

Normal:

Dieta Mediterránea:

15.55 ± 2.1 años

Dieta Occidental: 16.04

± 1.7 años

País: Estados Unidos

Raza: No indica

Edad: 70.4 ± 6.2 años

Sexo: Mujeres y
hombres

Nivel educativo:

Escuela no completa:
0.3%

Escuela completa 2%

Escuela secundaria
19.1%

Escuela técnica 19.8%

Diploma 18.5%

Adherence to a Allcock L, 294 sujetos, Estudio
Mediterranean Diet Mantzioris 91 hombres, transversal
is associated with E y Villani 201 mujeres
physical and A (2022) y 2 no
cognitive health: A especificados.
cross-sectional
analysis of
community-dwelling
older Australians

<p>Feasibility and Shannon 108 sujetos, Ensayo acceptability of a OM et al no refiere aleatorio multi-domain (2021) cantidad de controlado intervention to hombres y increase mujeres. Mediterranean diet adherence and physical activity in older UK adults at risk of dementia: protocol for the MedEx-UK randomised controlled trial</p>	<p>Grado de licenciatura 7.3% Grado de bachiller 17.8% Postgrado 14.9% País: Australia Raza: No indica Edad: 55 a 74 años Sexo: Mujeres y hombres Nivel educativo: No refiere País: Reino Unido Raza: No indica</p>
<p>Building research in Sanchez- 185 sujetos, Ensayo diet and cognition Flack JC et 26 hombres y aleatorio (BRIDGE): Baseline al (2020) 159 mujeres. controlado</p>	<p>Edad: 55 a 69 años, 75.% ≥70 años, 24.3%</p>

characteristics of
older obese African
American adults in a
randomized
controlled trial to
examine the effect of
the Mediterranean
diet with and without
weight loss on
cognitive
functioning

Sexo:Mujeres y hombres

Nivel educativo:

Colegio no completo:

2.2%

Colegio completo:

37.5%

Grado de licenciatura:

9.8%

Grado universitario:

20.1%

Grado profesional:

30.4%

País: Estados Unidos

Raza:

Negro o afroamericano,
no hispano 91.4% (169)

Hispano 1.1% (2)

Blanco, no hispano 1.1%
(2)

Indígena americano
0.5% (1)

Multirracial 5.9% (11)

Exploring the McLeod A 66 sujetos, 48 Ensayo
Effects of a et al (2023) hombres y 18 aleatorio
Mediterranean Diet mujeres controlado
and Weight Loss on
the Gut Microbiome
and Cognitive
Performance in
Older, African
American Obese
Adults: A Post Hoc
Analysis

Edad:

Grupo A: Media
65.9±6.7

Grupo WL: Media
65.3±5.3

Sexo: Femenino y
masculino

Nivel educativo

Grupo A:

Cualquier educación
universitaria: 30 sujetos

Graduado Universitario:

16 sujetos

Grupo WL:

Cualquier educación
universitaria: 32 sujetos

Graduado

Universitario: 19 sujetos

País: Estados Unidos

Raza:

Afroamericanos: (66
sujetos) 100%

Effect of Yaghi N et al (2023)	352 sujetos, Estudio transversal	Edad: >70 años
Mediterranean Dietary Pattern on Cognitive Status in Community-Dwelling Older Adults	176 hombres y 176 mujeres	Sexo: Femenino y masculino
		Nivel educativo:
		Analfabetas: 107 sujetos
		Menos que primaria:42 sujetos
		Primaria:80 sujetos
		Complementaria: 46 sujetos
		Bachillerato: 40 sujetos
		Educación superior: 37 sujetos
		País: Líbano
		Raza: No indica

Fuente: elaboración propia, 2024.

La tabla No.7 corresponde a las características sociodemográficas de la muestra en los estudios analizados donde se extraen datos como sexo, edad y nivel educativo.

A nivel de género se encuentra que, de 3939 sujetos, 45% representan al sexo masculino, 52% responden al género femenino y 3% no especifica el género.

A nivel de país de residencia se identificaron múltiples entre ellos incluidos Estados Unidos que fue el país con mayor porcentaje en cuanto a evidencia con un 37%, seguido por Italia con un 18%, Israel, Reino Unido, Australia y Líbano cada uno representando un 9% de la muestra.

A nivel de educación identificada en la muestra existe la limitante donde una porción de los sujetos donde no refieren información con respecto a educación o reportan la información a nivel de años de estudio por ende es posible clasificarlo contando con 2185 sujetos sin información de nivel educativo (55% de la muestra), 547 sujetos reportaron nivel educativo primario (14% de la muestra), 545 sujetos reportaron nivel secundario, 662 reportaron un nivel de educación superior (17% de la muestra).

A nivel de raza, 7 de los 11 estudios no indican la raza de los individuos en estudio y tan solo 4 estudios indican la raza, pero con diferentes clasificaciones, entre ellas: Blanco no hispano, negro o afroamericano no hispano, hispano, indígena americano, multirracial y otro. De todos los estudios, solo 1 contaba con el 100% de su población con la misma raza: afroamericanos.

Tabla 8.

Resultados de los compuestos bioactivos presentes en la dieta mediterránea capaces de ejercer un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y procesos inflamatorios de personas con Alzheimer y otras demencias.

#	Titulo	Autor, Año	Compuestos bioactivos presentes en la dieta mediterránea
1.	Adherence to the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet and exposure to selenium species: A cross-sectional study	Urbano et al (2024)	Vitamina E, Folatos, Fibra dietética, carotenoides, flavonoides y grasas monoinsaturadas.
2.	The Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet is associated with physical function and grip strength in older men and women	Talegawkar et al (2022)	Fitonutrientes (bayas y vegetales de hoja verde) y omega 3 (pescado).
3.	The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS)	Kaplan et al (2022)	Polifenoles y flavonoides (como kaempferol, quercetina y catequina).

4.	Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults	Godos et al (2023)	Vitaminas C, E, D K, Magnesio, Zinc, Selenio, Ácidos grasos poli y monoinsaturados, fibra, omega 3 ácido docohexanoico y ácido eicosapentaenoico.
5.	Adherence to a Mediterranean Diet is associated with physical and cognitive health: A cross-sectional analysis of community-dwelling older Australians	Allcock L, Mantzioris E y Villani A (2022)	Omega 3
6.	Building research in diet and cognition (BRIDGE): Baseline characteristics of older obese African American adults in a randomized controlled trial to examine the effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cognitive functioning	Sanchez-Flack JC et al (2020)	Antioxidantes (Polifenoles y Omega-3)
7.	Effect of Mediterranean Dietary Pattern on Cognitive Status in Community-Dwelling Older Adults	Yaghi N et al (2023)	Vitamina K, C, E, ácidos grasos de cada larga omega 3, Oleocantal.

Fuente: elaboración propia, 2024.

La tabla No.8 responde a los componentes bioactivos de la dieta mediterránea donde se identificaron los nombres específicos de cada uno encontrado en la literatura los cuáles atribuyen los efectos positivos de este patrón dietético.

Con respecto a los componente bioactivos analizados en la tabla se encuentra una predominancia de omega 3 identificado en un 57% de los artículos que analizan están variable en específico, los fitonutrientes entre ellos flavonoides y polifenoles se identifican en un 43% de los artículos, diferentes vitaminas como la K,C,E y D también se identifican en un 43% de los artículos, 29% menciona la fibra, 29% menciona las grasa mono y poliinsaturada, en menor proporción se identificaron el Oleocantal en un 14% y los Folatos así mismo en un 14% de la literatura seleccionada para este apartado.

Tabla 9.

Resultados de los mecanismos moleculares a través de los cuales la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos pueden influir en la protección contra el desarrollo del Alzheimer.

#	Titulo	Autor, Año	Mecanismos moleculares de la dieta mediterránea y compuestos bioactivos en prevención del Alzheimer
1.	Adherence to the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet and exposure to selenium species: A cross-sectional study	Urbano et al (2024)	<p>La dieta MIND disminuye concentraciones de selenio que se ha correlacionado con patología de los nudos neurofibrilares y beta amiloide.</p> <p>Selenio es un contribuyente hipotético de la aparición de la resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes los cuales se mencionan en la etiología de la demencia.</p> <p>El selenio es un metaloide presente en trazas en el ambiente, comida (asociado con consumos elevados de carnes rojas, carnes procesadas, granos enteros, queso) y en humo de tabaco. Tiene un rol en las enfermedades neurodegenerativas y en el deterioro cognitivo.</p> <p>Se asocia de forma positiva un mayor apego a la dieta MIND con mayor excreción de selenio, disminuyendo las concentraciones de selenio total (este se considera un potencial neurotóxico).</p>

			La dieta MIND abarca un alto consumo de cadmio de parte de frutas y vegetales generando una mayor excreción y una absorción disminuida.
2.	Effect of Mediterranean diet and Mediterranean diet plus calorie restriction on cognition, lifestyle, and cardiometabolic health: A randomized clinical trial	Tussing-Humphreys (2022)	Dieta Mediterránea y restricción calórica disminuye la velocidad del envejecimiento cognitivo patológico . Generan un efecto sinérgico en la salud cardiometabolica conllevando a una mejora a nivel cognitivo.
3.	The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS)	Kaplan et al (2022)	Consumo de nueces y disminución en el consumo de carne roja fueron asociadas a una disminución en el declive del puntaje de ocupación del hipocampo, el hipocampo es una región subcortical esencial para la memoria y el aprendizaje. La atrofia del hipocampo es un mecanismo clave para el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Menor consumo de carne roja se asocia con una menor tasa de atrofia cerebral. Polifenoles están asociados con una mejora en la función cognitiva, reducción de neuroinflamación, agregación beta amiloide, activación microglial y enfermedad neurodegenerativa.

Los polifenoles de alimentos basados en plantas son potentes antioxidantes que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, puede mejorar la neuroinflamación al inhibir marcadores proinflamatorios. Incrementan el flujo sanguíneo cerebral, inducen neurogénesis en el hipocampo y plasticidad.

Derivado del consumo de nueces se incrementa el metabolito intestinal del ácido elágico y esto se ha relacionado con mayores concentraciones de urolitina A que esta puede cruzar la barrera hematoencefálica, inhibir la neuroinflamación, promover neurogénesis y protege el hipocampo del estrés oxidativo.

El tirosol que se encuentra en el aceite de oliva también ha demostrado que protege el hipocampo de la neuroinflamación, estimula neurogénesis y mejora la memoria espacial.

-
4. Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in Godos et al (2023) Omega 3 son importantes para mantener la integridad, fluidez y funcionamiento de las membranas celulares neuronales así mismo para contrarrestar procesos neuro inflamatorios.
-

southern Italian older
adults

Fibra modifica la microbiota intestinal, estimulando una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta específicamente butirato que es capaz de reducir la respuesta inflamatoria a los lipopolisacáridos. También puede afectar el sistema nervioso central a través de eje intestino cerebro.

El rol de la nutrición afecta los estímulos proinflamatorios, disminuyendo la exposición a un sistema inmunológico activado. Este proceso afecta la salud cerebral que con el tiempo puede contribuir a la interrupción de la vía de la autofagia, deterioro en la neurogénesis, disminución en la plasticidad sináptica, disfunción mitocondrial derivado del estrés oxidativo, alteraciones en el flujo sanguíneo a nivel del cerebro, procesos relacionados con condiciones neurodegenerativas.

Grasas saludables que caracterizan la dieta mediterránea (mono y poliinsaturadas) han demostrado ejecutar funciones activas en las células cerebrales.

También parte de la dieta está asociada con una baja ingesta de azúcares refinados, grasas trans, lácteos que

lo mismos pueden promover un estado pro inflamatorio, impactando el cerebro y estableciendo un sustrato para desarrollo de deterioro cognitivo y neurodegeneración.

-
5. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial Hoscheidt S et (2022)

En la dieta mediterránea se crean patrones alimentarios donde se impide las altas ingestas de azúcares simples, grasas saturadas, alimentos de alto índice glicémico donde estos han estado relacionados con efectos como hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemias que provocan resistencia a la insulina. Dichos efectos pueden resultar en disfunción endotelial inducida por la resistencia a la insulina que puede ser una ruta para incrementar el riesgo de presentar Alzheimer.

Una ruta con la cual las intervenciones alimentarias pueden afectar marcadores de fluido cerebro espinal de patologías y perfusión cerebral es a través del metabolismo de los lípidos los cuales tienen un rol en el mantenimiento de la función y estructura cerebral. Los lípidos derivados de los ácidos grasos pueden cruzar la barrera hematoencefálica al cerebro, el metabolismo de lípidos puede estar implicado en la patología del Alzheimer se ha relacionado con múltiples genes que se relacionan con el incremento de riesgo en el desarrollo del Alzheimer

6.	<p>Adherence to a Mediterranean Diet is associated with physical and cognitive health: A cross-sectional analysis of community-dwelling older Australians</p>	<p>Allcock L, Mantzioris E y Villani A (2022)</p>	<p>La dieta mediterránea es un rol clave de la modulación en las vías de señalización implicadas en la regulación de mediadores proinflamatorios y especies reactivas de oxígeno, por lo cual juega un papel importante en la preservación cognitiva con la edad.</p> <p>Este tipo de alimentación se asocia con patrones dietéticos que entre sus beneficios se observa una mejora en el funcionamiento cerebral.</p>
7.	<p>Feasibility and acceptability of a multi-domain intervention to increase Mediterranean diet adherence and physical activity in older UK adults at risk of dementia: protocol for the MedEx-UK randomised controlled trial</p>	<p>Shannon OM et al (2021)</p>	<p>Mecanismo potencial de la dieta mediterránea es la modulación del microbiota intestinal, efectos directos en la utilización de la glucosa a nivel cerebral y la carga β amiloide.</p>
8.	<p>Exploring the Effects of a Mediterranean Diet and Weight Loss on the Gut</p>	<p>McLeod A et al (2023)</p>	<p>Se relacionan mecanismos de la dieta mediterránea con neuroprotección y habilidad de reducir la inflamación, estrés oxidativo, mejor en rendimiento cognitivo que son</p>

<p>Microbiome and Cognitive Performance in Older, African American Obese Adults: A Post Hoc Analysis</p>	<p>potenciales factores de riesgo para desarrollar Alzheimer.</p> <p>Se asocia la dieta mediterránea con una mayor diversidad de microorganismos a nivel de la microbiota que incrementan metabolitos antiinflamatorios microbiales fecales como los ácidos grasos de cadena corta, se relaciona un peor rendimiento cognitivo con una diversidad de microbios a nivel de microbiota sin embargo se necesitan futuros estudios para desarrollar esta temática a fondo.</p>
<p>9. Effect of Mediterranean Dietary Pattern on Cognitive Status in Community-Dwelling Older Adults</p>	<p>Yaghi N et al (2023)</p> <p>Las antioxidantes vitaminas E y C, los aminoácidos tirosina y triptófano son necesarios para la producción de serotonina. Así mismo como los omega 3 son esenciales componentes de la membrana neuronal.</p> <p>Componentes como el oleocantal en el aceite de oliva tiene propiedades anti inflamatorias.</p>

Fuente: elaboración propia, 2024

La tabla No.9 expone el mecanismo de acción determinado por lo componentes bioactivos presentes en la dieta mediterránea y como puede influir en protección del desarrollo del Alzheimer. En cuanto a los mecanismos moleculares, se destaca que el 55% de los artículos analizados subraya el potencial de reducir la inflamación como el mecanismo predominante. Además, un 44% de los estudios aborda la capacidad del omega-3 para mantener y mejorar la función cerebral. En un 33%,

se identifica la modulación de la microbiota como un componente relevante. Asimismo, un 22% de los artículos señala cómo esta alimentación contribuye a prevenir otras patologías que podrían constituir factores de riesgo para el Alzheimer. En menor proporción, un 11% hace referencia a la disminución en la ingesta de selenio, mientras que otro 11% identifica la reducción en la atrofia cerebral como un efecto significativo.

Tabla 10.

Resultados del impacto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios y cognitivos en personas con Alzheimer y otras demencias.

#	Titulo	Autor, Año	Impacto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios y cognitivos en personas con Alzheimer y otras demencias.
1.	The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS)	Kaplan et al (2022)	<p>Los polifenoles de alimentos basados en plantas son potentes antioxidantes que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, puede mejorar la neuroinflamación al inhibir marcadores proinflamatorios como IFN-γ, IL-6, NFκB y TNF-α.</p> <p>Las elevaciones de polifenoles en orina, urolitina A y tirosol son asociados con cambios anatómicos cerebrales favorables.</p> <p>Consumo de nueces y disminución en el consumo de carne roja fueron asociadas a una disminución en el declive del puntaje de ocupación del hipocampo (POH), la cual es una medición de la atrofia del hipocampo. No menciona marcadores inflamatorios en esta literatura.</p>

<p>2. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial</p>	<p>Hoscheidt S et (2022)</p> <p>En adultos normales el seguimiento de la dieta mediterránea disminuye los niveles de Aβ40 y cambia la proporción Aβ42/40 que son indicadores que se asocian con un menor riesgo de Alzheimer, mejorando perfusión cerebral y optimiza la cognición.</p>
---	---

La dieta también modula la proporción A β 42/40 en personas normales y con declive cognitivo leve, esta medida es considerada como un mejor marcador en momentos tempranos de la patología amiloide y futuro desarrollo de Alzheimer que solo los niveles de A β 4 por si solos.

La dieta mediterránea reduce las propiedades aterogénicos y proinflamatorias del LDL ya que el exceso de LDL aumenta la oxidación de los esterios de colesterol que puede mejorar la ruta amilodogénica e incrementar la producción de A β 4.

En individuos con declive cognitivo leve se redujo la proporción A β 42/t-tau posterior a

aplicar la dieta mediterránea. Con respecto a t-tau fue incrementada posterior a la aplicación de la dieta mediterránea.

Fuente: elaboración propia, 2024

La tabla No.10 expone a las evidencias identificadas con respecto a los cambios en los marcadores a nivel cognitivo e inflamatorio en respuesta a la dieta mediterránea.

Con respecto los marcadores cognitivos e inflamatorios identificados en la literatura en un 50% en encontró que se inhiben marcadores proinflamatorios como IFN- γ ,IL-6,NF κ B y TNF- α . Así mismo a nivel de marcadores cognitivos en un 50% de identifico disminución en el declive del puntaje de ocupación del hipocampo (POH), en la misma línea de marcadores cognitivos se identifica en un 50% que disminuye los niveles de A β 40, cambia la proporción A β 42/40 y A β 42/t-tau.

**CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE
RESULTADOS**

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

En este apartado se realiza el desarrollo de los datos extraídos en el capítulo anterior mediante su respectivo análisis y discusión. Finalmente se obtuvieron 11 artículos elegibles que se desarrollan a partir de las variables definidas en los objetivos específicos que se analizan en esta sección que son: características sociodemográficas, compuestos bioactivos, mecanismos moleculares e impacto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios y cognitivos en personas con Alzheimer y otras demencias.

5.2 Características sociodemográficas de los estudios seleccionados

Todos los artículos seleccionados contienen datos sociodemográficos de la muestra en cuestión, siendo un total de 11 artículos en esta variable lo datos analizados fueron sexo, nivel educativo, edad, país y raza. En total los sujetos evaluados en estos artículos son 3939 sujetos donde únicamente 1 estudio no especifica la distribución por sexo.

El proceso de análisis y comparación entre estudios con variables sociodemográficas, como el sexo, la edad, el nivel educativo y la raza, presenta complejidades debido a que cada investigación emplea mediciones cuantitativas diferentes. Esta diversidad en las mediciones dificulta la comparación directa entre los estudios, lo que resalta la importancia de abordar esta variabilidad metodológica al interpretar y generalizar los hallazgos.

5.2.1 País de residencia

A nivel de país de residencia se identificaron múltiples entre ellos incluidos Estados Unidos que fue el país con mayor porcentaje en cuanto a evidencia con un 37%, seguido por Italia con un 18%, Israel, Reino Unido, Australia y Libano cada uno representando un 9% de la muestra.

5.2.2 Raza

A nivel de raza, 7 de los 11 estudios no indican la raza de los individuos en estudio y tan solo 4 estudios indican la raza, pero con diferentes clasificaciones, entre ellas: blanco no hispano, negro o afroamericano no hispano, hispano, indígena americano, multirracial y otro. Sin embargo, la mayoría de los estudios contaba con población de raza negra o afroamericana. De todos los estudios, solo 1 contaba con el 100% de su población con la misma raza: *“Exploring the effects of a Mediterranean Diet and Weight Loss on the Gut Microbiome and Cognitive Performance in Older, African American Obese Adults”*.

Seguido del estudio *“Building research in diet and cognition (BRIDGE): Baseline characteristics of older obese African American adults in a randomized controlled trial to examine the effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cognitive functioning”* en el cual la mayoría de los sujetos también eran negros o afroamericanos no hispanos con un 91,4%.

También, en el estudio *“Effect of Mediterranean diet and Mediterranean diet plus calorie restriction on cognition, lifestyle, and cardiometabolic health: A randomized clinical trial”* predominó la raza Negra o afroamericana con 169 individuos.

Por último, el estudio *“The Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet is associated with physical function and grip strength in older men and women”* más de dos tercios de la población en estudio eran blancos no hispanos con 71.9%.

De acuerdo con Gaugler J et al (2023), a pesar de que si existe cierta investigación sobre cómo la influencia de los factores de riesgo genético en el Alzheimer y otras demencias puede diferir según la raza, por ejemplo, la influencia del alelo APOE-e4 en el riesgo de Alzheimer puede ser más fuerte para los estadounidenses blancos que para los estadounidenses negros, estas pequeñas diferencias en la influencia genética no explican las grandes diferencias en el riesgo de demencia

entre los grupos raciales. La raza es una construcción social con poco o ningún respaldo genético u otro biológico.

5.2.3 Sexo

Con respecto al sexo, de los sujetos incluidos en la investigación analizada, la predominancia del sexo fue femenino en las muestras analizadas.

Así mismo en el estudio de Yaghi et al (2023) analiza que a nivel de la muestra donde el grupo que presenta deterioro cognitivo el género que presenta predominancia son las mujeres, adicionalmente otras investigaciones reportan que las mujeres son más propensas a presentar deterioro cognitivo en comparación al género masculino mayormente por que ellas viven más tiempo, y tienen niveles educacionales y sociales menores.

Con base a lo anterior, se observan incongruencias en la literatura ya que en la investigación de Kaplan et al (2022) se pudieron generalizar los resultados porque la mayoría de personas de la muestra eran hombres. Además, destacan que la atrofia cerebral es más pronunciada en hombres y empieza más temprano en la vida.

Así mismo apoyado a través de la literatura se identifica en una investigación llamada *“Diferencias de género en la enfermedad de Alzheimer: atrofia cerebral, carga histopatológica y cognición”* donde se concluye que las densidades de placas neuríticas fueron similares en mujeres y hombres con EA, pero las mujeres tuvieron significativamente mayores puntuaciones de densidad de enredos. Esta investigación concluye que las mujeres tienen más probabilidad de desarrollar Alzheimer sino también cuando lo padecen presentan una mayor pérdida del parénquima cerebral y función cognitiva relacionado al Alzheimer (Filon et al., 2016).

5.2.4 Nivel educacional

Los estudios que contaron información específica con respecto a niveles educativos son Urbano et al (2024), Tussing-Humphreys (2022), Godos et (2023), Allcock L, Mantzioris E y Villani A (2022), Sanchez-Flack JC et al (2020) y Yaghi N et al (2023).

El análisis comparativo del nivel académico en las muestras de los estudios seleccionados presenta un desafío, ya que la metodología de estratificación varía considerablemente entre los estudios. Algunos estudios estratifican la población en porcentajes según el grado académico, mientras que otros utilizan años de estudio con desviación estándar, y algunos detallan el número de sujetos en categorías académicas específicas. Además, la diversidad geográfica de los estudios se refleja en la utilización de diferentes niveles educativos según el área geográfica, lo que agrega complejidad a la comparación del nivel académico entre las muestras.

En un estudio previo que relacionaba los indicadores de la reserva cognitiva con el estado de la función cognitiva en una población de adultos mayores en Líbano, se determinó que los adultos mayores que contaban con niveles educativos más altos o trabajaron en ocupaciones de mayor complejidad tenían 7.1 y 4.6 veces más probabilidades de tener una mejor función cognitiva global que aquellos que alcanzaron un nivel educativo más bajo o una ocupación menos compleja (Darwish et al 2018).

Adicionalmente, Yaghi et al (2023) menciona que tener una reserva cognitiva más alta, con mayores logros educativos, podría considerarse un factor protector para el estado cognitivo y ralentizar el declive cognitivo relacionado con la edad observado con el envejecimiento, posiblemente retrasando el declive en 2 años. Esta reserva cognitiva está caracterizada por la neuroelasticidad que viene como resultado de las actividades intelectuales. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender mejor el papel de la educación como factor mediador en estos

procesos y aclarar su papel utilizando una herramienta de detección unificada y diferentes diseños de estudio.

5.2.5 Edad

Los estudios seleccionados muestran una diversidad significativa en cuanto a las edades de los participantes, abarcando desde los 50 años hasta individuos mayores de 70 años. A pesar de esta amplia gama de edades, se observa que la mayoría de las muestras tienen una edad media en torno a los 65 años. Esta distribución en la edad de los participantes refleja la inclusión de individuos de distintas etapas de la vida, lo que puede proporcionar una visión integral de los efectos de la dieta mediterránea en diferentes grupos de edad.

Se puede señalar en estudios como el de Yaghi et al (2023) donde sugiere que la edad es un factor importante para enfermedades cognitivas. Según el estudio, la población factor de riesgo son personas mayores de 80 años y 78 años con bajos niveles de educación.

De acuerdo con lo anterior, en una investigación llamada "*Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer*" se señala que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo cognitivo y Alzheimer, esta patología puede ser una forma acelerada de un envejecimiento normal (A Armstrong, 2019).

5.3 Componentes Bioactivos

El propósito de esta sección es identificar los componentes bioactivos mencionados en la literatura para determinar los nutrientes responsables de los efectos protectores de la dieta mediterránea. Este análisis permitirá desarrollar, en la siguiente sección, los mecanismos de acción de estos componentes contra el Alzheimer u otras demencias.

En cuanto a componentes bioactivos en la literatura se observa un total de 7 artículos con esta temática, entre los nutrientes mencionados están el omega 3, vitamina E, ácidos grasos

monoinsaturados, fibra dietética, polifenoles y flavonoides los cuales son desglosados en esta sección con sus respectivos efectos con relación a como protegen de la patología de Alzheimer.

5.3.1 Ácidos grasos insaturados y Omega 3

Con respecto a los ácidos grasos insaturados, 3 estudios resaltan el beneficio de los poliinsaturados y especialmente, los monoinsaturados, debido a sus propiedades antiinflamatorias. El componente bioactivo más frecuentemente mencionado es el omega 3, citado en 3 artículos, donde se destaca que el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentaenoico son fundamentales para preservar la integridad, fluidez y funcionamiento de las membranas celulares de las neuronas, contrarrestando así procesos inflamatorios. (Godos et al., 2023)

A través de la literatura según Thomas et al (2015) en una investigación llamada *“Ácidos grasos omega-3 en la prevención temprana de la enfermedad neurodegenerativa inflamatoria: un enfoque en la enfermedad de Alzheimer”* señala que la evidencia científica más fuerte en cuanto a la nutrición para prevenir el Alzheimer son los ácidos grasos de cadena larga omega 3 por su potencial de mejorar la inflamación de bajo grado en las etapas tempranas de la enfermedad neurodegenerativa.

Asimismo, previos estudios destacan al ácido graso docosahexaenoico como el más abundante en el cerebro. El DHA compite con el ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas, para integrarse en la membrana celular, por lo que puede reducir la inflamación cerebral al disminuir la síntesis de este tipo de eicosanoides. También, afecta el metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP, por sus siglas en inglés) al aumentar los niveles de chaperonas, que participan en el plegamiento del APP y previenen la formación de A β (Grodzicki W, Dziendzikowska K, 2020).

De acuerdo con Grodzicki W, Dziendzikowska K (2020), otro mecanismo de acción del DHA es la protección del sistema nervioso a través del aumento de la síntesis de neuroprotectina D1 y el

factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), ambos de los cuales impiden el daño neuronal y participan en la neurogénesis. Además, la actividad de la enzima $\Delta 4$ desaturasa, enzima que participa en la síntesis de DHA, disminuye con la edad, lo que resulta en una disminución en la síntesis de DHA en los ancianos. Estas características hacen que el DHA sea el ácido graso omega-3 más prometedor en el contexto de las enfermedades del sistema nervioso central relacionadas con la edad.

Con respecto al consumo, en el estudio de Godos et al (2023) los individuos que informaron tener una mayor adherencia a la dieta mediterránea no solo mostraron mejores resultados, como una mejor cognición, menores síntomas depresivos y una mejor calidad de vida, si no que también informaron tener una ingesta significativamente mayor de nutrientes como los ácidos grasos Omega-3, a diferencia de los otros grupos.

Lo anterior se relaciona con los datos de otro estudio donde se encontró que la suplementación con ácidos grasos omega-3 se asocia significativamente con un menor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, especialmente a largo plazo. El riesgo de deterioro cognitivo disminuyó cuando la ingesta de ácidos grasos omega-3 superó 1.0 g/día. Por lo que se propone que 1.0 g/día puede ser la dosis umbral de ácidos grasos omega-3 para la prevención del deterioro cognitivo. La dosificación adecuada de los ácidos grasos omega-3 es beneficiosa no solo con fines preventivos en personas con cognición saludable, sino también para el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo (Wei et al., 2023).

Con respecto a los portadores de ApoE4, Norwitz et al (2021) menciona que estas personas pueden necesitar dosis más altas de DHA porque descomponen el DHA más rápido que las personas que no portan esta variante genética y tienen más probabilidades de presentar disfunción de la barrera

hematoencefálica (BBB), lo que puede dificultar la entrega de DHA al cerebro. Por lo que un consumo mayor a la recomendación estándar de dos porciones de pescado graso/semana puede ser deseable en portadores de ApoE4, así como la suplementación con DHA, considerando una dosis mínima de 2 g/día para garantizar una dosis adecuada.

5.3.2 Fibra Dietética

Con respecto a la fibra dietética, la cual se menciona en 2 estudios, donde hace referencia a que debido a la naturaleza de la dieta mediterránea donde incluye patrones de alimentación basados en plantas como frutas, vegetales, granos enteros, legumbres. Todos estos alimentos están caracterizados por tener un aporte rico en fibra y pueden influir en el sistema nervioso a través del eje intestino cerebro (Godos et al., 2023).

Con respecto a la fibra dietética, la cual se menciona en 2 estudios, se hace referencia a la naturaleza de la dieta mediterránea, la cual incluye patrones de alimentación basados en plantas como frutas, vegetales, granos enteros y legumbres caracterizados por un aporte rico en fibra que impactan de manera positiva la salud metabólica y el sistema nervioso central a través del eje intestino cerebro. (Godos et al., 2023).

En uno de los 2 estudios analizados, se encontraron diferencias en los dos grupos evaluados con respecto a la ingesta de Vit K y fibra, en donde el grupo que resultó tener un bajo estado cognitivo tuvo una proporción significativamente mayor de insuficiencia de estos nutrientes con respecto al grupo con un buen estado cognitivo, con un 19% frente a 2,5% y 51.6% frente a 27,5% para la ingesta de vitamina K y fibra, respectivamente (Godos et al., 2023).

De acuerdo con lo anterior, Prokopidis et al (2022) respalda los resultados mencionando que las personas que consumen una alta ingesta de fibra probablemente se benefician de una mayor velocidad de procesamiento de la información, atención sostenida y memoria de trabajo, todas las

cuales constituyen clásicamente medidas de la función ejecutiva del lóbulo frontal. Su estudio evidenció una relación inversa entre la ingesta diaria de fibra dietética y la función cognitiva. Sin embargo, la Prueba de Sustitución de Símbolos Digitales (DSST) reveló que después de una ingesta de fibra dietética mayor a 34 g/día, no hay más mejoras en el rendimiento cognitivo.

En un estudio llamado *“El papel de la dieta y la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer”* se señala que el consumo de fibra soluble promueve la producción de ácidos grasos de cadena corta mediante las bacterias del intestino específicamente el butirato, reduciendo la formación de propionato, lo cual disminuye la activación de los astrocitos y mejora la función cognitiva (Dissanayaka et al., 2024)

Asimismo, la fibra tiene efectos beneficiosos sobre el peso corporal, la presión arterial sistólica, los lípidos séricos, la glucosa en ayunas y en el riesgo de accidente cerebrovascular y diabetes, lo que podría explicar en parte la asociación entre las fibras y la demencia. Además, la fibra soluble en la dieta regula la composición de las bacterias intestinales, y esta composición se asocia con la prevalencia de demencia. Sin embargo, se debe tener en cuenta que tener una dieta alta en fibra puede reflejar una diversidad de ingesta dietética (Yamagishi et al., 2022).

En cuanto al microbiota intestinal, las fibras dietéticas son reconocidas como prebióticos y tienen la capacidad de alterar la flora del tracto intestinal, brindar energía y carbono al huésped y promover la producción de sustancias beneficiosas capaces de reducir la inflamación sistémica del individuo. Sin embargo, todavía hay una investigación limitada sobre los efectos terapéuticos de los probióticos y prebióticos en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Dissanayaka et al., 2024).

5.3.3 Vitaminas y Minerales

Por su parte también se observan las vitaminas mencionadas en 2 estudios como B, E, D, K, minerales como magnesio, zinc, o selenios provenientes de alimentos basados en plantas que juegan un rol en las defensas celulares antioxidantes que también pueden ayudar con el funcionamiento del cerebro (Godos et al., 2023).

De la misma forma en un estudio según Román et al (2019) en cuestión de las vitaminas destacan la E que es un antioxidante que juega un papel en protección en contra de peroxidación lipídica, mutaciones del ADN, daño mitocondrial, pérdida de neuronas, deposiciones A β , la ingesta de esta vitamina esta asociada menor riesgo de Alzheimer o retraso del deterioro cognitivo relacionado con la edad. Así mismo también el déficit de vitamina D ha sido asociado con el Alzheimer, por ende la importancia de consumir alimentos fuente de esta vitamina.

La vitamina D puede considerarse un agente preventivo de la demencia debido a sus propiedades antiinflamatorias y anti-amiloideas, por medio de las cuales puede mejorar el aclaramiento de A β del cerebro, a través de la fagocitosis, e intervenir en la síntesis y degradación enzimática de A β . También, puede inhibir la producción de TNF- α e interleucina-6 en la microglía, así como reducir los niveles de A β en el hipocampo y promover su fagocitosis por los macrófagos. Además, influye en la homeostasis del calcio, que a menudo se ve perturbada en enfermedades neurodegenerativas (Grodzicki W, Dziendzikowska K (2020)).

Según Mielech et al (2020), la vitamina E reduce la peroxidación lipídica y la deposición de β -amiloide. La disminución de la concentración de vitamina E puede estar asociada con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, la suplementación a dosis más altas (2000 UI) que a dosis más bajas (400 UI) es más efectiva, y el aumento del consumo de vitaminas antioxidantes (E y C) puede ayudar a mejorar las habilidades cognitivas.

En un estudio llamado *“La relación entre el deterioro cognitivo y la homocisteína en una población deficiente en B12 y folato en China.”*. se encontró una estrecha relación entre la concentración sérica de homocisteína y la enfermedad de Alzheimer (EA). La hiperhomocisteinemia fue un factor de riesgo de la EA y la suplementación de folato y vitamina B12 pueden ofrecer medidas terapéuticas potenciales (Meng et al., 2019).

De acuerdo con Mielech et al (2020), las recomendaciones de las vitaminas del complejo B para hombres y mujeres respectivamente son: para B1, 1.1 y 1.3 mg de tiamina; para B2, 1.1 y 0.9 mg de riboflavina; para B3, 12 y 11 mg de equivalente de niacina; para B6, 1.4 y 1.3 mg de vitamina B6, 320 µg de equivalente de folato y 2 µg de cobalamina para ambos géneros. Sin embargo, su efecto en forma de suplementación dietética parece ser inconcluso. Aunque la medición de los niveles séricos de folato y vitamina B12 no son confiables, se sugiere que los niveles séricos elevados de vitamina B12 pueden ser un factor protector.

En un estudio previo titulado *“Association of vitamin K with cognitive decline and neuropathology in community-dwelling older persons”* se probó la relación entre la vitamina K a nivel cerebral y el deterioro cognitivo y la demencia. La menaquinona-4 (MK4) fue la forma principal de vitamina K en las regiones cerebrales evaluadas y a mayor concentración de la misma, había una disminución del 17% al 20% en las probabilidades de demencia o deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) (Booth, S et al., 2022).

Con respecto al Zinc, Squitti, R et al (2020) menciona que la suplementación de este mineral se ha propuesto como una opción de tratamiento que podría ser beneficioso para mejorar todos los procesos relacionados a la toxicidad del cobre en la enfermedad de Alzheimer o combatir su deficiencia. El mecanismo de acción del zinc implica la inducción de metalotioneína en las células

intestinales, lo que bloquea la absorción de cobre del tracto intestinal, restaurando así los niveles fisiológicos de cobre no ceruloplasmina en el cuerpo. Según la evidencia, la dosis adecuada de zinc para probar su suplementación podría ser de 2 a 3 tabletas/día.

Según Aaseth et al (2021), diferentes estudios muestran discrepancias en relación con los efectos neuroprotectores del selenio en la enfermedad de Alzheimer, lo cual pueden deberse a variaciones en la ingesta de selenio a nivel mundial, mostrando mejores resultados en poblaciones con deficiencia de este mineral. A pesar de esto, la evidencia muestra que la suplementación de selenio (200 µg/día) ha demostrado mejorar el control glucémico al inhibir la glicación de proteínas y la respuesta inflamatoria.

5.3.4 Fitonutrientes

En menor proporción se mencionan en 1 artículo los fitonutrientes que se pueden encontrar según Talegawkar et al (2022) en las bayas y los vegetales de hoja verde que han demostrado tener beneficios neuroprotectores.

De acuerdo con Afzal M, Redha A & Alhasan R (2019), la mayoría de las bayas, frutas y verduras son excepcionalmente ricas en antocianinas, que son antioxidantes potentes que ayudan a controlar el estrés oxidativo debido al envejecimiento. También, han demostrado la inhibición de la formación de filamentos amiloides, estas atraviesan la barrera hematoencefálica y protegen el tejido cerebral de la toxicidad del beta-amiloide, la disfunción mitocondrial y la apoptosis inducida por el estrés oxidativo. La enfermedad de Alzheimer podría ser revertida por las ANT a través de la vía apoptótica mitocondrial, al regular componentes como el citocromo-c y proteínas tau.

Así mismo según Kaplan et al (2022) se observa en ensayos clínicos que alimentos como el aceite de oliva y nueces, que son alimentos ricos en polifenoles, podrían detener el deterioro cognitivo relacionado a la edad.

Los compuestos fenólicos del aceite de oliva modulan la formación y acumulación de placas de A β y ovillos de proteína tau, de manera que interrumpen la agregación de péptidos A β , y los eliminan del cerebro mitigando las interrupciones asociadas en la comunicación neuronal y el estrés oxidativo. Al mismo tiempo, interfieren con la hiperfosforilación de las proteínas tau, previenen la formación de las acumulaciones neurofibrilares (NFTs) y preservan los sistemas de transporte neuronal cruciales. Este se encarga de mantener la integridad de la barrera hematoencefálica, fortaleciendo potencialmente su permeabilidad selectiva y limitando la infiltración de sustancias neurotóxicas (Alkhalifa A, Ghraiyybah N & Kaddoumi A, 2024).

De acuerdo con Gaamouch et al (2021), los polifenoles presentes en la uva pueden reducir los efectos relacionados con la acumulación de A β al intervenir directamente en su generación, promover su eliminación y obstaculizar su agrupamiento. También, pueden contrarrestar los efectos adversos de la neuropatología relacionada con la proteína tau, regulando su hiperfosforilación y evitando su agregación anormal. Sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes brindan protección al cerebro y fortalecen su capacidad de resistencia frente a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y otros tipos de demencia.

5.3.5 Flavonoides

Los flavonoides son componentes presentes en las plantas derivados del fenol que se ha demostrado como en el estudio “El potencial neuroprotector de los flavonoides en la enfermedad de Alzheimer” señala que estos tienen propiedades antioxidantes, anti-amilodogénico, antiinflamatorias, neuroprotectoras y mejorantes cognitivas (Calderaro et al., 2022).

De acuerdo con Li et al (2022), los flavonoides pueden considerarse como profilácticos para frenar el avance o prevenir el inicio de la enfermedad de Alzheimer. A nivel antiamiloideo, pueden reducir la producción de A β al controlar el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP). También, pueden inhibir la síntesis y actividad de mediadores proinflamatorios como eicosanoides, citoquinas y proteína C-reactiva. Por último, pueden captar radicales libres y volverlos más estables y menos reactivos, lo cual se debe a la alta reactividad de sus grupos hidroxilo.

En un estudio reciente, Shishtar et al (2020) se analizó la ingesta dietética de flavonoides a largo plazo y el riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas (EAD). Se encontró que los individuos con las ingestas más altas de flavonoles, antocianinas y polímeros de flavonoides tuvieron un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas, en comparación con individuos con las ingestas más bajas. Por lo que se evidencia una relación directa entre la ingesta dietética a largo plazo de flavonoides y los riesgos de inicio de EAD y EA en adultos estadounidenses.

A pesar de que los flavonoides regulan varias respuestas fisiológicas importantes y pueden contribuir con distintos procesos relacionados a la enfermedad de Alzheimer, los mecanismos precisos aún no están claros. Su suplementación podría permitir una protección temprana, incluso a una edad joven, ya que son de baja toxicidad. Sin embargo, se necesitan más estudios de intervención dietética a largo plazo que indiquen la dosis y los momentos de la ingesta para evaluar completamente la eficacia de los flavonoides como agentes para el manejo de la EA (Calderaro et al., 2022).

5.4 Mecanismos moleculares y componentes bioactivos en relación con la protección al desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

5.4.1 Dieta Mediterránea y su mecanismo de acción en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

Inicialmente Godos et al (2023) acota que la nutrición puede ser un desencadenante de estímulos proinflamatorios y esto alterando la función del sistema inmunológico puede afectar la salud a nivel cerebral específicamente en la interrupción del proceso de autofagia, deterioro en el proceso de neurogénesis, decremento de la plasticidad sináptica, generación de estrés oxidativo que ocasiona disfunción mitocondrial, alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y estos procesos mencionados están relacionados con condiciones neurodegenerativas.

Así mismo, se relaciona que la dieta mediterránea en conjunto con una restricción calórica disminuye la velocidad del envejecimiento cognitivo patológico, este abordaje genera un efecto sinérgico en la salud cardio metabólica también llevando a una mejora a nivel cognitivo (Tussing-Humphreys et al., 2022).

Esta alimentación y sus patrones dietéticos según Allcock et al (2022) juegan un rol en la modulación de la vías de señalización involucradas en la regulación de mediadores proinflamatorios y especies reactivas de oxígeno que tienen un papel en la preservación cognitiva con la edad y de la mano con sus beneficios siendo una optimización de la función cerebral.

Los beneficios de esta dieta son una combinación entre lo que aporta (los alimentos que incluye), de la mano con los alimentos que excluya ya que según Godos et al (2023) asocia con una baja ingesta de azúcares refinados, grasas trans, lácteos que lo mismos pueden promover un estado pro inflamatorio, impactando el cerebro y estableciendo un sustrato para desarrollo de deterioro cognitivo y neurodegeneración.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, también se menciona la limitación de alimentos con grasas saturadas, de alto índice glicémicos que están relacionados con efectos como hiperglicemia,

hiperinsulinemia, dislipidemias que provocan resistencia a la insulina. Se ha relacionado la resistencia a la insulina con disfunción endotelial que puede ser factor de riesgo para el desarrollo de Alzheimer (Hoscheidt et al., 2022).

5.4.1.1 Dieta MIND y su mecanismo de acción en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

La dieta MIND es una combinación entre la dieta mediterránea con la DASH que tiene un enfoque para la hipertensión, se ha relacionado que una adherencia a la dieta MIND está relacionada a un mejor rendimiento cognitivo, menor declive cognitivo y riesgo de demencia (de Crom et al., 2022).

La dieta MIND es descrita según de Crom et al (2022) que contiene una recomendación en cuanto a 15 alimentos específicamente 10 que son considerados saludables para el cerebro (vegetales de hoja verde, otros vegetales, semillas, bayas, frijoles, granos, pescado, aves de corral aceite de oliva y vino) y 5 alimentos no saludables (carne roja, mantequilla, margarina, queso, comida rápida, repostería y dulces).

En cuanto este tipo de alimentación tipo dieta mediterránea, se encontró que disminuye las concentraciones de selenio (mayor excreción) las cuales han sido correlacionadas con patología de los nudos neurofibrilares y beta amiloide. También, indirectamente puede ser contribuyente al desarrollo del Alzheimer ya que el selenio se ha relacionado con la alteración del metabolismo de la glucosa y desarrollo de diabetes que es parte de la etiología de esta demencia. Adicionalmente se observa que aporta un alto consumo de cadmio de parte de las frutas y vegetales que potencia la excreción y absorción disminuida de selenio (Urbano et al., 2024).

5.4.2 Grasas y su mecanismo molecular en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

Los lípidos son componentes básicos de la membrana celular, que juegan un rol importante tanto en la salud humana como en las funciones cerebrales, el cerebro es altamente rico en lípidos y una disrupción en el metabolismo de los lípidos puede estar relacionados con alteraciones neurológicas y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad del Alzheimer (Kao et al., 2020).

Entre los componentes más mencionados a nivel de mecanismo molecular en contexto de protección contra el desarrollo del Alzheimer, Hoscheidt et al., (2022) menciona que los lípidos derivados de los ácidos grasos tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y el metabolismo lipídico puede relacionarse con la patología del Alzheimer. Específicamente las grasas saludables según Godos et al (2023) que son características de la dieta mediterránea han demostrado funciones activas en células cerebrales.

5.4.3 Omega 3 y su mecanismo molecular en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

Este es un componente importante para mantener la integridad, fluidez y funcionamiento de las membranas celulares neuronales y contrarrestar procesos neuro inflamatorios (Godos et al., 2023).

5.4.3.1 Nueces y su mecanismo molecular en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

Se evidencia que el consumo de nueces genera un incremento de un metabolito intestinal llamado ácido elágico y esto se relaciona con mayores concentraciones de urolitina A que puede cruzar la barrera hematoencefálica, inhibir la neuro inflamación, promover neurogénesis y proteger el hipocampo del estrés oxidativo (Kaplan et al., 2022).

Adicionalmente a esto, el consumo de nueces fue asociado a una disminución en el puntaje de ocupación del hipocampo, la cual es una región subcortical que participa en el proceso de

aprendizaje y memoria, la atrofia del mismo es un mecanismo clave para el desarrollo de patologías neurodegenerativas (Kaplan et al., 2022).

Los fitonutrientes que se encuentran en las nueces según Gorji et al (2018) en el estudio *“Almendra, avellana y nuez, tres frutos secos para la neuroprotección en la enfermedad de Alzheimer: una revisión neurofarmacológica de sus constituyentes bioactivos”* afectan los procesos de amiloidogénesis, fosforilación de tau, estrés oxidativo, vías colinérgicas y presentan propiedades antiinflamatorias así mismo como la neurogénesis que son lo que atribuyen los beneficios de las nueces en la prevención y manejo del Alzheimer.

5.4.3.2 Aceite de oliva y su mecanismo molecular en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

El aceite de oliva es uno de los alimentos que constituyen la dieta mediterránea y se encuentra en la literatura componentes específicos como el oleocantal según Yaghi et al (2023) tiene propiedades antiinflamatorias y el tirosol que según Kaplan et al (2022) protege el hipocampo de la neuro inflamación, estimula la neurogénesis y mejora la memoria espacial.

Se menciona en un estudio según Kaddoumi et al (2022) los resultados demostraron que el consumo de aceite de oliva extra virgen mejora la función de la barrera hematoencefálica aumentando la capacidad restrictiva de permear una “Gd” una molécula de contraste que tiene un acceso limitado al cerebro, mejorando la función cerebral y memoria en sujetos que presentan deterioro cognitivo leve. Además parte de los beneficios aportados también son por parte de los compuesto fenólicos y grasas monoinsaturadas.

5.4.4 Fibra y su mecanismo molecular en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

Con respecto a la fibra se afirma que esta modifica la microbiota intestinal y estimula la producción de ácidos grasos de cadena corta específicamente el butirato que es capaz de reducir la respuesta inflamatoria a los lipopolisacáridos (Godos et al., 2023).

Adicionalmente se amplía con respecto a que el butirato que es obtenido a través de la fermentación anaeróbica de la fibra dietética y los carbohidratos no complejos no digeribles, donde los ácidos grasos de cadena corta pueden penetrar la barrera hematoencefálica y ejercer sus efectos a través de eje intestino cerebro. Así mismo se entiende que el butirato específicamente tiene propiedades neuro protector como inhibidor de la histona desacetilasa a través de las vías de señalización de receptores acoplados a proteínas G y señalización antiinflamatoria (Kao et al., 2020).

5.4.5 Polifenoles y su mecanismo molecular en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

Este componente de la dieta mediterránea proveniente de alimentos basados en plantas son potentes antioxidantes que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, pueden mejorar la neuro inflamación al inhibir marcadores proinflamatorios, incrementan el flujo sanguíneo cerebral, promueven neurogénesis en el hipocampo y plasticidad (Kaplan et al., 2022).

Según Reddy et al (2020) es importante destacar que los compuestos polifenólicos experimentan metabolización por parte de la microbiota, dando lugar a la generación de numerosas moléculas fenólicas de menor tamaño. Estas moléculas poseen propiedades notables, tales como la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, actuar como agentes antiglicantes, exhibir propiedades antioxidantes y modular las vías de transducción de señales en las células neuronales.

5.4.6 Carnes rojas y su mecanismo molecular en función de protección en contra del desarrollo de Alzheimer u otras demencias.

Una limitante con respecto a estas variables en relación a la investigación es que no se menciona el componente que genera los efectos sin embargo la evidencia en la literatura indica que el consumo de carnes rojas se asocia con una menor tasa de atrofia cerebral y disminución en el declive del puntaje de ocupación del hipocampo (Kaplan et al., 2022).

Además, se examinó otro estudio que señala la inconsistencia en las asociaciones entre el consumo de diversos tipos de carne y el riesgo de demencia. Entre las razones, se destaca que los nitritos presentes en las carnes procesadas pueden inducir estrés oxidativo, peroxidación de lípidos y activación de citoquinas proinflamatorias. Así mismo la ingesta de grasas saturadas presentes en la carne se relaciona con un mayor riesgo de demencia. Por último, se observa que las carnes procesadas, ricas en sodio, podrían incrementar la presión sanguínea sistólica a lo largo del tiempo, reduciendo así el flujo sanguíneo cerebral y asociándose con un déficit cognitivo (Zhang et al., 2021).

5.5 Impacto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios y cognitivos en personas con Alzheimer y otras demencias.

Con respecto al impacto en los marcadores a nivel inflamatorio y cognitivo en personas con Alzheimer u otras demencias por medio de la dieta mediterránea fue la variable con menos información disponible en los artículos extraídos donde únicamente 2 estudios desarrollados por (Kaplan et al., 2022) y (Hoscheidt et al., 2022) aportan información.

5.5.1 Marcadores Cognitivos

Se ha observado que el seguimiento de la dieta mediterránea disminuye los niveles de A β 40 y cambia la proporción A β 42/40 que son indicadores de una mejora a nivel de perfusión cerebral, optimización cognitiva y por ende un menor riesgo de Alzheimer. Así mismo la dieta modula la proporción A β 42/40 tanto en individuos normales como con declive cognitivo leve y este es

considerado el mejor marcador en etapas tempranas de la patología amiloide y futuro desarrollo a la enfermedad que los niveles A β 40 por si solos. (Hoscheidt et al., 2022).

También Hoscheidt et al (2022) analiza que en sujetos con declive cognitivos leve se redujo el marcador A β 42/t-tau posteriormente a la aplicación de dieta mediterránea y el marcador t-tau al contrario incremento después de la intervención. Por otro lado, otro mecanismo comentado en el mismo estudio es que la dieta mediterránea reduce las propiedades a nivel aterogénico y proinflamatorio del LDL ya que el exceso de este puede aumentar la oxidación de esteres de colesterol que puede facilitar la ruta amilodogénica e incrementar la producción A β 4.

El consumo de nueces y disminución de carnes rojas presentaron asociación a una disminución en el declive del puntaje de ocupación del hipocampo (POH), este es una medición de la atrofia del hipocampo. En línea con lo mencionado anteriormente, en el mismo estudio se encontró que las elevaciones de polifenoles en la orina, urolitina A y tirosol están asociados con cambios anatómicos cerebrales favorables (Kaplan et al., 2022).

No obstante, en la literatura según Janeiro et al (2021) se destaca la identificación de biomarcadores en fluidos, particularmente en el líquido cefalorraquídeo, que reflejan procesos metabólicos cerebrales utilizados en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Estos biomarcadores incluyen A β 42, vinculado específicamente con síntomas fisiológicos y patológicos de Alzheimer, mostrando una relación con niveles reducidos del mismo. Además, se encuentran t-Tau y p-Tau, ambos asociados con problemas de memoria y sobre expresados en individuos con la patología. La combinación de estos biomarcadores proporciona una mayor especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad (Janeiro et al., 2021).

5.5.2 Marcadores Inflamatorios

En relación con la patología en el ámbito temático según Park et al (2020) se caracteriza por la presencia de neuroinflamación inducida por moléculas inflamatorias encontradas en niveles

anormales en diversas regiones cerebrales. Específicamente, se observan cambios en los niveles periféricos de inflamación vinculados a citoquinas, que están directamente relacionados con la progresión de la patología.

Entre estos marcadores inflamatorios, destacan citoquinas proinflamatorias como la IL-1, identificada en lesiones agudas y enfermedades neurodegenerativas crónicas; la IL-6, elevada en pacientes que padecen Alzheimer; y el TNF- α , conocido como factor de necrosis tumoral, que desempeña un papel crítico como mediador en la respuesta inflamatoria (Park et al., 2020).

Se encuentra que los alimentos basados en plantas son ricos en polifenoles y actúan como potentes antioxidantes que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, pueden mejorar la neuro inflamación al inhibir marcadores proinflamatorios como IFN- γ , IL-6, NF κ B y TNF- α (Kaplan et al., 2022).

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

Después de evaluar el efecto de la dieta mediterránea y sus compuestos bioactivos en la función cognitiva y los procesos inflamatorios en personas con Alzheimer y otras demencias durante el período 2019-2024, se concluye que este tipo de dieta muestra un potencial significativo para mejorar componentes clave a nivel cognitivo e inflamatorio que pueden contribuir con una mejora en la función cerebral de personas con síntomas de demencia, principalmente Alzheimer. Los resultados obtenidos en la revisión respaldan la importancia de continuar investigando y promoviendo el uso de la dieta mediterránea como una estrategia terapéutica y preventiva en el manejo de estas condiciones neurodegenerativas.

Basándose en los estudios analizados, se observa una notable ausencia de investigación científica sobre el efecto de la dieta mediterránea y compuestos bioactivos en los diferentes tipos de demencia. En su lugar, la mayoría de los estudios encontrados se centran específicamente en la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer. Esta tendencia resalta la necesidad de una mayor exploración de cómo la dieta mediterránea puede influir en otras formas de demencia, lo que podría proporcionar una comprensión más completa de los beneficios potenciales de esta dieta en la salud cognitiva en general.

Los estudios seleccionados exhiben una amplia gama de características sociodemográficas. En términos de distribución de género, los estudios indican un predominio de mujeres participantes en las muestras analizadas. En cuanto al nivel educativo, los estudios emplearon diversas metodologías de estratificación, lo que dificulta las comparaciones directas sin embargo con los datos presentes se identifica que la mitad de la muestra no presenta información en cuanto a estudios, y en partes similares se distribuyen sujetos en primaria, secundarias y superior. Además,

la mayoría de las muestras tenían una edad promedio de alrededor de 65 años. Con respecto al país de residencia, se cuenta con una variedad de países en donde se realizaron los estudios, siendo Estados Unidos el país con mayor porcentaje en cuanto a la evidencia de literatura, seguido por Italia. En cuanto a la raza, la mayoría de los estudios no cuenta con esa característica, sin embargo, la raza con mayor porcentaje en la mayoría de los estudios que sí contaban con esta característica fue la negra o afroamericana.

Con respecto a nivel de compuestos bioactivos presentes en el patrón alimenticio de la dieta mediterránea entre los más destacados en la literatura por aportar beneficios en el contexto de protección del desarrollo del Alzheimer se determinan los siguientes:

- Polifenoles provenientes de alimentos de origen vegetales que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, mejorar neuro inflamación y promover neurogénesis.
- Ácidos grasos omega 3, típicamente obtenidos de pescado, están asociados con disminución del declive cognitivo asociado a la edad.
- Vitaminas, entre ellas destacan la E, C y K que son componentes esenciales la salud cognitiva y protección de enfermedades neurodegenerativas.
- Grasas monoinsaturadas, típicamente obtenidas del aceite de oliva que están asociadas con propiedades antiinflamatorias y beneficios cognitivos.
- Antioxidantes, los cuales son parte importante y característicos de ser abundantes en el patrón alimentario de la dieta mediterránea, los cuales disminuyen el riesgo de presentar Alzheimer.

En cuanto a los mecanismos moleculares derivados de los compuestos bioactivos presentes en la dieta mediterránea y su relación con la prevención del desarrollo del Alzheimer, se destaca la eficacia de esta dieta, principalmente a través de la reducción de la inflamación. Los componentes

clave, como los omega-3, polifenoles, oleocantal, tirosol y ácidos grasos de cadena corta, como el butirato generado. Además, se ha identificado que estos compuestos bioactivos pueden modular la microbiota intestinal, influyendo en el eje intestino-cerebro y, por ende, afectando el sistema nervioso central.

En el análisis de los compuestos bioactivos, se destaca el papel esencial de las grasas saludables en el mantenimiento de la función cerebral, como el omega-3 que preserva la integridad de las membranas celulares neuronales y reduce los procesos inflamatorios. Además, se resalta la importancia de incluir nueces (no especifica compuesto), consideradas como una fuente de grasas saludables, ya que generan metabolitos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, disminuyendo la neuro inflamación.

Entre otros componentes se encuentran los polifenoles que aportan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias beneficiando la neurogénesis y plasticidad. La carne roja (no especifica componente) que una disminución en su consumo se asocia con una menor atrofia cerebral. Y por último, la fibra intestinal que modifica la microbiota intestinal que puede afectar el sistema nervioso central mediante el eje intestino cerebro.

Finalmente, con respecto al impacto en los marcadores inflamatorios y cognitivos se observa en la literatura que la proporción $A\beta_{42/40}$ es considerado un mejor marcador para el cribado de la demencia en etapas tempranas que los niveles de $A\beta_4$ por si solos. También, se observa que la dieta mediterránea reduce $A\beta_{40}$, reduce la proporción $A\beta_{42/t\text{-tau}}$, incrementa t-tau, disminuye el declive en el puntaje de ocupación del hipocampo, genera elevaciones de polifenoles, urolitina A y tirosol que están asociados con cambios anatómicos favorables a nivel cerebral. Así mismo se observa cómo puede mejorar la neuro inflamación al inhibir marcadores proinflamatorios como $IFN-\gamma$, $IL-6$, $NF\kappa B$ y $TNF-\alpha$.

En síntesis, se observa como la dieta mediterránea representa una gran herramienta a nivel de abordaje para prevención y tratamiento del Alzheimer, grandes beneficios aportados por sus compuestos bioactivos en su sinergia generando consecuencias positivas a nivel cognitivo e inflamatorio que se traduce a un mejor estado a nivel cerebral.

6.2 RECOMENDACIONES

- Elaborar más investigaciones cuyo enfoque sea la comparación del efecto de este tipo de alimentación entre distintos tipos de demencia, debido a que los estudios encontrados se centran específicamente en personas sanas, con declive cognitivo, demencia a nivel general o demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer.
- Ejecutar nuevas investigaciones para tener más conocimiento en como la microbiota intestinal puede influir en los padecimientos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer u otras demencias, a través del eje intestino-cerebro, ya que según los datos encontrados, hay una estrecha relación entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central pero todavía hay una investigación limitada sobre los efectos terapéuticos de los probióticos y prebióticos en la enfermedad de Alzheimer (EA).
- Identificar que componentes bioactivos son los que generan efectos positivos provenientes de las nueces al incluirlas en la alimentación y que componentes generan efectos negativos de la carne roja, que no fueron previamente identificados en la literatura.
- Desarrollar más estudios analizando como el nivel educativo y sexo pueden afectar en el padecimiento de algún tipo de demencia y especificar los mecanismos, debido a las incongruencias presentadas en los estudios analizados.
- Examinar los efectos de la dieta mediterránea en diferentes etapas de la enfermedad, desde la etapa preclínica hasta la etapa avanzada, para determinar su eficacia en la prevención y el tratamiento del Alzheimer.

- Analizar los efectos de la dieta mediterránea en subgrupos específicos de pacientes con distintas enfermedades, para comprender mejor cómo los diferentes perfiles de riesgo pueden influir en la respuesta a la intervención de este tipo de dieta.

BIBLIOGRAFÍA

Aaseth, J (2021) Copper, Iron, Selenium and Lipo-Glycemic Dysmetabolism in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep; 22(17): 9461. <https://doi.org/10.3390/ijms22179461>

Abdelhafid, N (2021) Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Polyphenols Contained in Mediterranean Diet in Obesity: Molecular Mechanisms. *Molecules* 2021, 26(4), 985; <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/4/985> <https://doi.org/10.3390/molecules26040985>

Afzal, M (2019) Anthocyanins Potentially Contribute to Defense against Alzheimer's Disease. *Molecules* 2019, 24(23), 4255; <https://doi.org/10.3390/molecules24234255>

Ahmad, M (2022) Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(2), 616; <https://doi.org/10.3390/ijms23020616>

Alkhalifa A, Ghraiya N, Kaddoumi A (2024) Extra-Virgin Olive Oil in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of Cellular, Animal, and Clinical Studies *Int J Mol Sci.* 2024 Feb; 25(3): 1914. doi: 10.3390/ijms25031914

ASPE. (2021) National Plan to Address Alzheimer's Disease. <https://aspe.hhs.gov/collaborations-committees-advisory-groups/napa/napa-documents/napa-national-plan>

Bolaños, P (2019) Un cuarto de siglo de investigación genética en los trastornos neuropsiquiátricos en Costa Rica. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0034-77442019000200001&script=sci_arttext

Booth, S (2022) Association of vitamin K with cognitive decline and neuropathology in community-dwelling older persons. doi: 10.1002/trc2.12255

Calderaro, A (2022) The Neuroprotective Potentiality of Flavonoids on Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(23), 14835; <https://doi.org/10.3390/ijms232314835>

Carrillo, M. (2023) A global collaboration for future generations. <https://www.alz.org/wwfingers/overview.asp>

Charisis, S (2021) Diet Inflammatory Index and Dementia Incidence. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8673721/>

Cinta, P (2015) Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2015.1668

Dissanayaka, S. (2024) The Role of Diet and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 2024 Feb; 16(3): 412. doi: 10.3390/nu16030412

Dobrev, I. (2022) Which components of the Mediterranean diet are associated with dementia? A UK Biobank cohort study. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-022-00615-2>

Fontana, L (2021) Effects of dietary restriction on neuroinflammation in neurodegenerative diseases. <https://rupress.org/jem/article/218/2/e20190086/211666/Effects-of-dietary-restriction-on>

Fornaguera, J. (2018) Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/80370/2018-Neuroeje-Alzheimer.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Franco, G (2023) Bioactive Compounds of the Mediterranean Diet as Nutritional Support to Fight Neurodegenerative Disease. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/8/7318>

Gaugler, J (2023) Alzheimer's Disease Facts and Figures. <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/datos-y-cifras>

Grodzicki, W. (2020) The Role of Selected Bioactive Compounds in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Antioxidants* 2020, 9(3), 229; <https://doi.org/10.3390/antiox9030229>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139322/>

Godos, J. (2023) Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112143>

Informe Mundial sobre el Alzheimer. (2019) Actitudes hacia la demencia. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019-Spanish-Summary.pdf>

Janeiro, M (2021) Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Journal Advances in Laboratory Med.* 2021 Mar; 2(1): 39–50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>

Kessas, K (2022) Role of Bioactive Compounds in the Regulation of Mitochondrial Dysfunctions in Brain and Age-Related Neurodegenerative Diseases. <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/2/257>

Kivipelto, M. (2020) World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9527644/>

Li, J (2022) Protective Effects of Flavonoids against Alzheimer's Disease: Pathological Hypothesis, Potential Targets, and Structure–Activity Relationship. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep; 23(17): 10020. doi: 10.3390/ijms231710020

Livingston, G (2020) Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet Commissions* | Volume 396, Issue 10248, P413-446, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

Mazza, E. (2021) Mediterranean Diet In Healthy Aging. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-021-1675-6>

Meng, H (2019) The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China. DOI: 10.1097/MD.00000000000017970

Mirabelli, M (2020) Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients* 2020, 12(4), 1066; <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1066>
<https://doi.org/10.3390/nu12041066>

Miranda, E. (2015) Características clínicas de los casos de demencia diagnosticados en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v57n3/art06v57n3.pdf>

Montero, F. (2022) Discapacidad y ejercicio de la capacidad jurídica en el marco de los derechos humanos. art03.pdf (binasss.sa.cr)

Myhrstad, M (2020) Dietary Fiber, Gut Microbiota, and Metabolic Regulation—Current Status in Human Randomized Trials. *Nutrients* 2020, 12(3), 859; <https://doi.org/10.3390/nu12030859>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146107/>

Nasir, S (2022) Dietary Polyphenols as Therapeutic Intervention for Alzheimer’s Disease: A Mechanistic Insight. Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Jouf University, Aljouf 2014, Saudi Arabia. *Antioxidants* 2022, 11(3), 554; <https://doi.org/10.3390/antiox11030554>

National Institute of Aging. (2023) NIA-Funded Active Alzheimer’s and Related Dementias Clinical Trials and Studies. <https://www.nia.nih.gov/research/ongoing-AD-trials#section3>

National Institute of Aging. (2023) NIA and the National Plan to Address Alzheimer's Disease. <https://www.nia.nih.gov/about/nia-and-national-plan-address-alzheimers-disease>

Nichols, E (2022) Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(21\)00249-8/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(21)00249-8/fulltext#%20)

Organización Mundial de la Salud. (2023) Demencia. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Palimariciuc, M (2023) The Quest for Neurodegenerative Disease Treatment—Focusing on Alzheimer’s Disease Personalised Diets. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023, 45(2), 1519-1535; <https://doi.org/10.3390/cimb45020098> <https://www.mdpi.com/1467-3045/45/2/98>

Picado, J (2020) Perfil del paciente con demencia del programa de atención domiciliaria geriátrica del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología Doctor Raúl Blanco Cervantes – San José, Costa Rica. Recuperado de: Perfil del paciente con demencia del programa de atención domiciliaria geriátrica del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología Doctor Raúl Blanco Cervantes – San José, Costa Rica (medigraphic.com)

Porsteinsson, A. (2021) Diagnosis of Early Alzheimer’s Disease: Clinical Practice in 2021. <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2021.23>

Power, R. (2019) The Role of Nutrition for the Aging Population: Implications for Cognition and Alzheimer’s Disease. <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-food-030216-030125>

Rasmussen, J (2022) Alzheimer’s Disease – Why We Need Early Diagnosis. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DNND.S228939>

Román, N. (2019) Estudio de prevalencia de demencias en adultos mayores de la comunidad de Santo Domingo de Heredia, Costa Rica. Vista de Estudio de prevalencia de demencias en adultos mayores de la comunidad de Santo Domingo de Heredia, Costa Rica. | Revista Terapéutica (revistaterapeutica.net)

Rosenberg, A. (2019) Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222931/>

Scarmeas, N (2009) Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. 2009;66(2):216-225. doi:10.1001/archneurol.2008.536

Shafika, N (2020) Natural Products and Their Bioactive Compounds: Neuroprotective Potentials against Neurodegenerative Diseases. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2020/6565396/>

Shishtar, E (2020) Long-term dietary flavonoid intake and risk of Alzheimer disease and related dementias in the Framingham Offspring Cohort. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa079>

Song, W (2022) The Association Between Dietary Inflammatory Index and Cognitive Performance in Older Adults Aged 60 Years and Older. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.748000/full>

Stefaniak, O (2022) Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. Nutrients 2022, 14(21), 4564; <https://doi.org/10.3390/nu14214564>

Squitti, R (2020) Zinc Therapy in Early Alzheimer's Disease: Safety and Potential Therapeutic Efficacy. doi: 10.3390/biom10081164

Teibo, J (2020) Functional foods and bioactive compounds: Roles in the prevention, treatment, and management of neurodegenerative diseases. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 2020, 11(02), 297-313 <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.2.0143>

Tosi, V (2018) Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 73, Issue 3, March 2018, Pages 318–326, <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>

Turk, D (2023) Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7704>

World Health Organization. (2019) Risk reduction of cognitive decline and dementia. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf>

Yang, H (2021) Dieta Mediterránea y dieta japonesa vs enfermedades neurodegenerativas. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8108035>

Ying Wang, W (2015) Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, School of Medicine, Qingdao University. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49

Allcock, L., Mantzioris, E., & Villani, A. (2022). Adherence to a Mediterranean Diet is associated with physical and cognitive health: A cross-sectional analysis of community-dwelling older Australians. *Frontiers in Public Health*, 10, 1017078. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1017078>

McLeod, A., Penalver, B., Xia, Y., Sanchez, J., Lamar, M., Schiffer, L., Hemphill, N., Fantuzzi, G., Maki, P., Fitzgibbon, M & Tussing, L. (2023) Exploring the Effects of a Mediterranean Diet

and Weight Loss on the Gut Microbiome and Cognitive Performance in Older, African American Obese Adults: A Post Hoc Analysis. *Nutrients*. 15(15): 3332. doi: 10.3390/nu15153332

Shannon, O., Lee, V., Bundy, R., Gilings, R., Jennings, A., Stephan, B., Hornberger, M., Balanos, G., Paddick, S., Hanson, S., Hardeman, W., Holmes, R., Garner, N., Aldred, S., Siervo, M., Mathers, J & Minihane, A. (2021) Feasibility and acceptability of a multi-domain intervention to increase Mediterranean diet adherence and physical activity in older UK adults at risk of dementia: protocol for the MedEx-UK randomised controlled trial. 11(2): e042823. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042823

Shoaib, S (2023) Plant-Derived Bioactive Compounds in the Management of Neurodegenerative Disorders: Challenges, Future Directions and Molecular Mechanisms Involved in Neuroprotection. *Pharmaceutics* 2023, 15(3), 749; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030749>

Hoscheidt, S., Sanderlin, A. H., Baker, L. D., Jung, Y., Lockhart, S., Kellar, D., Whitlow, C. T., Hanson, A. J., Friedman, S., Register, T., Leverenz, J. B., & Craft, S. (2022). Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 18(3), 457–468. <https://doi.org/10.1002/alz.12421>

Kaplan, A., Zelicha, H., Yaskolka Meir, A., Rinott, E., Tsaban, G., Levakov, G., Prager, O., Salti, M., Yovell, Y., Ofer, J., Huhn, S., Beyer, F., Witte, V., Villringer, A., Meiran, N., B Emesh, T.,

Kovacs, P., von Bergen, M., Ceglarek, U., ... Shai, I. (2022). The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: The Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(5), 1270–1281. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac001>

Sanchez-Flack, J. C., Tussing-Humphreys, L., Lamar, M., Fantuzzi, G., Schiffer, L., Blumstein, L., McLeod, A., Dakers, R., Strahan, D., Restrepo, L., Hemphill, N. O. N., Siegel, L., Antonic, M., & Fitzgibbon, M. (2021). Building research in diet and cognition (BRIDGE): Baseline characteristics of older obese African American adults in a randomized controlled trial to examine the effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cognitive functioning. *Preventive Medicine Reports*, 22, 101302. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101302>

Talegawkar, S. A., Jin, Y., Simonsick, E. M., Tucker, K. L., Ferrucci, L., & Tanaka, T. (2022). The Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet is associated with physical function and grip strength in older men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(3), 625–632. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab310>

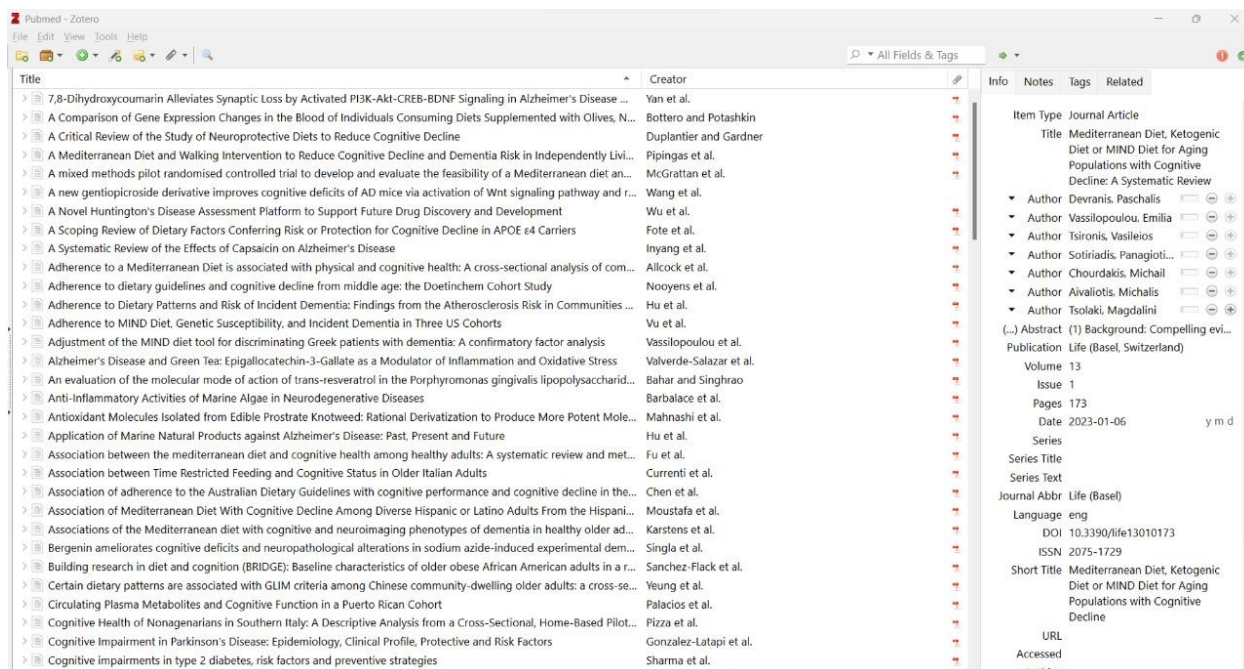
Tussing-Humphreys, L., Lamar, M., McLeod, A., Schiffer, L., Blumstein, L., Dakers, R., Karstens, A., Hemphill, N. O. N., Strahan, D., Siegel, L., Flack, J. S., Antonic, M., Restrepo, L., Berbaum, M., & Fitzgibbon, M. (2022). Effect of Mediterranean diet and Mediterranean diet plus calorie restriction on cognition, lifestyle, and cardiometabolic health: A randomized clinical trial. *Preventive Medicine Reports*, 29, 101955. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101955>

Urbano, T., Filippini, T., Malavolti, M., Fustinoni, S., Michalke, B., Wise, L. A., & Vinceti, M. (2024). Adherence to the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet and exposure to selenium species: A cross-sectional study. *Nutrition Research*, 122, 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2023.12.002>

Yaghi, N., El Hayeck, R., Boulos, C., Abifadel, M., & Yaghi, C. (2023). Effect of Mediterranean Dietary Pattern on Cognitive Status in Community-Dwelling Older Adults. *Nutrients*, 15(18), 3911. <https://doi.org/10.3390/nu15183911>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz Zotero



Anexo 2. Matriz Excel

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
1	País geográfico																		Características Socio	estudios bio	Mecanismos moleculares	Marcadores inflamatorios y cognitivos	Incluido
2	Italia	2024	Urbano, T	Adherence to the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet and exposure to selenium species: A cross-sectional study															x	x	x	no	x
3	USA	2022	Talegawi, M	The Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet is associated with physical function and grip strength in older men and women															x	x		no	x
4	USA	2022	Tussing-Hunter, J	Effect of Mediterranean diet and Mediterranean diet plus calorie restriction on cognition, lifestyle, and cardiometabolic health: A randomized clinical trial															x			no	x
5	Israel	2022	Kaplan, A	The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention for Neurodegenerative Delay (DIN) study															x	x	x	si	x
6	Italia	2023	Godos, J	Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults																		no	x
7	USA	2022	Hoscheid, M	Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial															x		x	si	x
8	Australia	2022	Allcock, L	Adherence to a Mediterranean Diet is associated with physical and cognitive health: A cross-sectional analysis of community-dwelling older Australians															x	x	x	no	x
9	Reino Unido	2021	Shannon, L	Feasibility and acceptability of a multi-domain intervention to increase Mediterranean diet adherence and physical activity in older UK adults at risk of cognitive decline															x		x	no	x
10	USA	2020	Sanchez-Farral, M	Building research in diet and cognition (BRIDGE): Baseline characteristics of older obese African American adults in a randomized controlled trial to evaluate the effects of a Mediterranean diet on cognitive function															x	x		no	x
11	USA	2023	McLeod, A	Exploring the Effects of a Mediterranean Diet and Weight Loss on the Gut Microbiome and Cognitive Performance in Older, African American Obese Adults															x		x	no	x
12	Libano	2023	Yaghi, N	Effect of Mediterranean Dietary Pattern on Cognitive Status in Community-Dwelling Older Adults															x	x	x	no	x

Anexo 3. Duplicados

Duplicate Items - Zotero

Edit View Tools Help

Duplicate Items Which components of the ... X The MIND diet, brain transc... X Roles of physical activity an... X

All Fields & Tags

Title	Creator
A new gentiopicroside derivative improves cognitive deficits of AD mice via activation of Wnt signaling pathway and re...	Wang et al.
A new gentiopicroside derivative improves cognitive deficits of AD mice via activation of Wnt signaling pathway and re...	Wang et al.
Adherence to dietary guidelines and cognitive decline from middle age: the Doetinchem Cohort Study	Nooyens et al.
Adherence to dietary guidelines and cognitive decline from middle age: the Doetinchem Cohort Study	Nooyens et al.
Adjustment of the MIND diet tool for discriminating Greek patients with dementia: A confirmatory factor analysis	Vassilopoulou et al.
Adjustment of the MIND diet tool for discriminating Greek patients with dementia: A confirmatory factor analysis	Vassilopoulou et al.
Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults	Karstens et al.
Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults	Karstens et al.
Building research in diet and cognition (BRIDGE): Baseline characteristics of older obese African American adults in a ra...	Sanchez-Flack et al.
Building research in diet and cognition (BRIDGE): Baseline characteristics of older obese African American adults in a ra...	Sanchez-Flack et al.

Anexo 4. Declaración Jurada

Declaración Jurada

Yo Nikole Obando Quirós, cédula de identidad número 3-0510-0709, en condición de egresado de la carrera de Licenciatura en Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de licenciatura titulado “EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y SUS COMPUESTOS BIOACTIVOS SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y PROCESOS INFLAMATORIOS EN PERSONAS CON ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de Aranjuez, el diecinueve de Febrero de dos mil veinticuatro.



NIKOLE OBANDO QUIROS

Anexo 5. Carta de aprobación tutora

Carta de Tutor

San José, 19 de febrero de 2024
A quien corresponda
Carrera de Nutrición
Universidad Hispanoamericana

La estudiante **Nicole Obando Quirós** me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **"EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y SUS COMPUESTOS BIOACTIVOS SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y PROCESOS INFLAMATORIOS EN PERSONAS CON ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS"**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición. En mi calidad de tutor, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones. De los resultados obtenidos por el postulante, se obtiene la siguiente calificación.

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10 %
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	2 %
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	30%	28 %
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	15 %
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	15%
	TOTAL		70%

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado a lectura.

Atentamente,



Paola Ortiz Acosta

Cedula de identidad: 801070272

Carné Colegio Profesional: 661-10

Anexo 6. Carta de aprobación lectora

San José, 24 de abril, 2024

Señores

Universidad Hispanoamericana

Sede Aranjuez

Estimados Señores

Como docente universitaria y en calidad de lectora de la tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición, titulada: **"EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y SUS COMPUESTOS BIOACTIVOS SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y PROCESOS INFLAMATORIOS EN PERSONAS CON ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS"**, a cargo de la estudiante Nicole Obando Quirós; hago constar que he revisado y aprobado el documento, según los lineamientos académicos de la Universidad Hispanoamericana, para ser presentado como requisito final de graduación.

Atentamente,



Dra. Ingrid Cerna Solís. Nutricionista

CPN-Cód: 248-10

Profesora Universidad Hispanoamericana

Anexo 7. Autorización CENIT

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, 25 de Abril, 2024

Señores:

Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Nikole Obando Quirós con número de identificación 3-0510-0709 autor (a) del trabajo de graduación titulado "EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y SUS COMPUESTOS BIOACTIVOS SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y PROCESOS INFLAMATORIOS EN PERSONAS CON ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS" presentado y aprobado en el año 2024 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Nutrición; si autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



305100709

Firma y Documento de Identidad