

TRABAJO FINAL DE GRADO

Revisión sistemática: papel de la dieta
cetogénica y de los componentes de la dieta
mediterránea en la función cognitiva y la
influencia de APOE4



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Revisión sistemática: papel de la dieta cetogénica y de los componentes de la dieta mediterránea en la función cognitiva y la influencia de APOE4.

ALUMNO/A: Rim Zakarne Saleh

DNI: 20492706M

PROFESOR/A TUTOR/A: ANA MARÍA SÁNCHEZ-PÉREZ

Fdo (Tutor/a):

INDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
EXTENDED SUMMARY	7
1- INTRODUCCIÓN	10
1.1. <i>Enfermedad de Alzheimer y patogenia</i>	10
1.2. <i>Tratamiento actual y nuevos tratamientos en investigación</i>	12
1.3. <i>Nutrición en la enfermedad de Alzheimer.</i>	13
1.4. <i>Dieta cetogénica</i>	13
1.5. <i>Dieta mediterránea</i>	15
1.6. <i>Justificación de la revisión</i>	16
1.7. <i>Objetivos</i>	16
2- METODOLOGÍA	17
2.1. <i>Criterios de elegibilidad</i>	17
2.2. <i>Fuentes de información</i>	18
2.3. <i>Estrategia de búsqueda</i>	18
2.4. <i>Proceso de selección de estudios</i>	19
2.5. <i>Proceso de extracción de datos de los estudios incluidos</i>	19
2.6. <i>Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos</i>	19
2.7. <i>Síntesis de la evidencia científica</i>	19
3- RESULTADOS	20
3.1. <i>Selección de estudios</i>	20
3.2. <i>Tabla de extracción de datos</i>	21
3.3. <i>Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo</i>	23
4- DISCUSIÓN	24
5- CONCLUSIONES	27
6- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
7- ANEXOS	34
ANEXO 1: DECLARACIÓN PRISMA 2020	34
ANEXO 2: NIVELES DE EVIDENCIA SIGN.	37
ANEXO 3: ESCALAS DE EVALUACIÓN COGNITIVA UTILIZADAS EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	38
ANEXO 4: OTRAS ESCALAS DE UTILIZADAS EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	39
ANEXO 5: RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS...40	
ANEXO 6: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	49

ABREVIATURAS

AD: Alzheimer disease

AGE: Advanced glycation end

AOVE: Aceite de oliva virgen extra

APOE: Apolipoproteína E

APP: Proteína precursora de amiloide

ATP: adenosín trifosfato

AVD: Actividades de la vida diaria.

BHB: Betahidroxiburitato

DM: Dieta mediterránea

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

EVOO: extra virgin olive oil

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HC: Hidratos de carbono

IMC: Índice de masa corporal

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MD: mediterranean diet

MIND: mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay

PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses

PSEN: Presenilina

RM: Resonancia magnética

ROS: reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno)

SNC: Sistema nervioso central

TC: Tomografía computerizada

RESUMEN

La incapacidad y deterioro de la calidad de vida que provoca la enfermedad de Alzheimer (EA) sumado a la ineffectividad de los tratamientos actuales, hace necesario definir y trasladar a la clínica estrategias efectivas de prevención y tratamiento de la enfermedad, como es la dieta. Esta revisión tiene por objetivo primario explorar el beneficio tanto de diferentes componentes de la dieta mediterránea (AOVE y carotenos), como el de la dieta cetogénica en la mejora de la función cognitiva y como objetivos secundarios conocer la influencia de la dieta dependiendo del genotipo APOE de los pacientes y la influencia en la calidad de vida y actividades de la vida diaria en los pacientes. Para llegar a estos objetivos, se ha realizado una búsqueda exhaustiva en bases de datos y se ha realizado el análisis pormenorizado de la calidad metodológica y evidencia arrojada por los ensayos clínicos aleatorizados. En general, y con una calidad metodológica adecuada, los estudios analizados determinan que ciertos componentes de la dieta mediterránea como el aceite de oliva virgen extra, sobre todo alto y moderado fenólico y los α -caroteno, luteína y Zeaxantina mejoran la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve o función cognitiva normal pero con riesgo de EA en presencia (APOE4+) o ausencia del alelo APOE4 (APOE4-). Además, también se concluye que la cetosis y la dieta cetogénica tienen la capacidad de mejorar la función cognitiva, en pacientes APOE4- con deterioro cognitivo leve y EA de leve a moderada, aunque con mayores riesgos que la dieta mediterránea.

Palabras clave: Alzheimer, diet, ketogenic, mediterranean.

ABSTRACT

The disability and deterioration of quality of life caused by Alzheimer's disease (AD) and the ineffectiveness of current treatments, makes necessary to define and transfer to the clinic effective strategies for prevention and treatment of the disease, such as the diet. This review has as a primary aim to explore the benefit of both the Mediterranean diet and its variations, as well as the ketogenic diet in improving cognitive function and as secondaries aims its influence depending on the APOE genotype of patients and the influence in the quality of life and the improving of the daily life activities. To reach this objective, an exhaustive search in databases and a systematic review has been carried out to analyse in detail the methodological quality and evidence provided by six randomized clinical trials. In general, and with an adequate methodological quality, the studies analysed determine that certain components of the Mediterranean diet such as the extra virgin olive oil, especially high and moderate phenolic, and high content of α -carotene, lutein and Zeaxanthin improve cognitive function in patients with mild cognitive impairment and patients at risk of AD but normal cognitive function, in both APOE4+ and APOE4-. In addition, it is also concluded that ketosis and ketogenic diet could improve cognitive function only in APOE4- patients with mild cognitive impairment and in mild to moderate AD, but with more risk of complications than the mediterranean diet.

Key words: Alzheimer, diet, ketogenic, mediterranean.

EXTENDED SUMMARY

Introduction

The 60-70% of dementias are associated to Alzheimer's disease (AD). AD is an important cause of disability and reduced quality of life. Two types of AD have been classically distinguished: "early onset" occurring in patients younger than 65 years and "late onset" diagnosed in those older than 65 years. The first is mostly due to mutations in the APP, PSEN1 or PSEN2 genes. The second type is not associated with specific mutations, however, the APOE isoform confers a greater predisposition to the development of the disease. Histopathologically, AD is characterized by the accumulation of A β in extracellular brain plaques and hyperphosphorylation of TAU protein, which accumulates in the form of intracellular neurofibrillary tangles. The current treatment is not effective, although several molecules are being evaluated in clinical trials, such as IgG1 monoclonal antibodies that aim to reduce β -amyloid plaques at early stages of AD. However, due to the multifactorial etiology of AD, it is important to include other non-pharmacological strategies with potential to improve prognosis and slow disease progression, such as the diet.

The therapeutic potential of the Mediterranean diet (MD) is recognized. In this review, we aim to determine which components of the Mediterranean diet are associated with cognitive improvement. On the other hand, we want to evaluate the effect of the ketogenic diet in the prevention and treatment of AD. We also want to determine whether the APOE genotype of the patient influences the response to the diet. The gender of the patients has not been taken as an independent variable in any of the studies reviewed.

The ketogenic diet is characterized mainly by a very low carbohydrate (5-10%) and high fat (70-80%) intake. This diet causes ketosis, the energy is obtained from ketone bodies (from fats) instead of glucose (from carbohydrates). This diet has been used for many years in refractory epilepsy, where it significantly reduces seizures, indicating a neuroprotective role. Ketosis can be achieved either by following the ketogenic diet or by an exogenous supply of ketone bodies.

The characteristics of the Mediterranean diet are the consumption of extra virgin olive oil (EVOO), legumes, cereals, fish, fruit, vegetables and low consumption of refined products and saturated fats.

Objectives:

The primary objective of this review is to provide conclusive information on the components of the MD that improve cognitive function and to establish whether the ketogenic diet improves cognitive function. Secondary objectives include whether these diets improve activities of daily living and quality of life and whether APOE genotype influences response to the diet.

Methodology:

A literature search was conducted in Pubmed and Cochrane databases between November 2022 and January 2023. The keywords used were: "Alzheimer, diet, mediterranean, ketogenic". Randomized clinical trials published between 2008 and 2022 were selected. Results were extracted using a table containing general information, objectives, sample, diagnosis, scales used, diet used, study duration, post-intervention assessment, conclusions. The level of quality of evidence was determined by risk assessment, using Cochrane tools.

Results

Sixty results were obtained, after the elimination of duplicities and the application of eligibility criteria, 6 studies were finally included (3 of ketogenic diet and 3 of Mediterranean diet). These studies were randomized clinical trials with a minimum duration of 1 month and with more than 20 patients. Women and men aged 50 years or older were included. In addition, the quality of evidence based on risk of bias was assessed for all 6 articles.

Discussion:

Within the MD, the substitution of vegetable oils by EVOO, and the extra intake of EVOO with high and moderate phenolic and the consumption of fruit and vegetables rich in carotenes, is associated with better cognitive function in patients with mild cognitive impairment and in patients with normal cognition but at risk of AD compared to MD alone. These results provide further insight into which components of mediterranean diet correlate best with cognitive function. As for the APOE genotype, only one of the studies evaluates it, concluding that cognitive improvement is independent of the presence of the APOE4 allele.

On the other hand, two of the three studies evaluating the ketogenic diet suggest that ketosis (both by exogenous supply of ketone bodies and with the ketogenic diet) improves cognitive function in patients with mild cognitive impairment and mild to moderate AD. One of the studies determined that the improvement occurred only in those

individuals where the APOE4 allele is not present. Another study did not observe a significant cognitive improvement but observed an improvement in the quality of life and activities of daily living. It should be noted that in this study, in the "non-responder" group to the ketogenic diet, there was a higher percentage of individuals with the APOE4 allele present. This result would agree with the results obtained in previous study regarding the presence of the APOE4 allele and the response to ketogenic diet improving cognitive function. It suggests that the quality of life and daily functions are not dependent on the APOE4 allele.

Conclusions:

Considering our results, we think that the diet must be considered in the prevention and treatment of cognitive decline. The MD (with substitution of vegetable oils for EVOO, high and moderate phenolic EVOO and extra carotene intake) seem to be the first choice of prescription (especially if the APOE genotype is unknown or APOE4+). If the absence of APOE4 is confirmed, both diets can help to improve cognitive function. The situation of each one (e.g. personal preferences) should be taken into account to ensure adherence to the intervention. Moreover, if we prescribed the ketogenic diet, we must ensure the patient has not a previous history of atherosclerosis, renal lithiasis or osteoporosis and that he/she has not a high cardiovascular risk.

In APOE4+ patients, a Mediterranean diet with its variations (substitution of vegetable oils for EVOO, high and moderate phenolic EVOO and extra carotene intake) must be strongly recommended or prescribed, but the ketogenic diet does not seem to be indicated.

1- INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad de Alzheimer y patogenia

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada principalmente por pérdida de memoria, alteración del lenguaje, disminución progresiva de la capacidad de realización de las actividades de la vida diaria y por la alteración del comportamiento [1]. La EA se considera una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores. Además, los familiares y sobre todo la persona que está al cargo del cuidado sufren, a menudo, gran sobrecarga pudiendo afectar a su salud física y mental y su bienestar social [2].

La prevalencia de la demencia es de aproximadamente 50 millones de personas en el mundo, lo que supone un importante problema de salud pública y social [2]. Se calcula que entre 60-70% de las demencias son asociadas a la EA [3]. Según la OMS se estima que, de seguir con la tendencia en el aumento de la esperanza de vida, en 2050, las personas afectas de EA se triplicarán, lo que supondrá alrededor de 139 millones de pacientes [3].

Se pueden distinguir dos tipos de EA según la edad de presentación: “temprana” y “tardía”. *La temprana* es la EA diagnosticada antes de los 65 años y supone aproximadamente el 5% de los casos [4]. En estos casos, las mutaciones más habituales se encuentran en el gen de la proteína precursora del amiloide (APP), o en el de la presenilina 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2) que se heredan de forma autosómica dominante [5]. Las mutaciones en las PSEN1 y 2, pueden modificar la actividad de la γ -secretasa, importante en la proteólisis de la APP, de modo que pueden elevar la producción de oligómeros tóxicos β - amiloide ($A\beta$) [6]. Por otra parte, la “tardía” cuando el diagnóstico es en mayores de 65 años, no está asociada a mutaciones en genes concretos. Sin embargo, se ha identificado la presencia del alelo APOE4 como factor de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad [5,7]. De hecho, después de la edad, es el factor de riesgo más importante [8].

Tradicionalmente, la EA se ha asociado a dos mecanismos patológicos: el primero de ellos es la acumulación de placas de $A\beta$ extracelulares. El $A\beta$ se produce por la segmentación proteolítica de la APP, que tiene un papel fundamental en el neurodesarrollo, homeostasis neuronal y el transporte intracelular [9]. La APP puede ser segmentada mediante dos vías: no amiloidogénica y/o amiloidogénica. En la primera, la APP se proteoliza por α -secretasa produciendo $A\beta$ soluble [10] que puede ser cortado

después por la γ -secretasa, dando lugar a un péptido más corto [9]. En la vía amiloidogénica, APP se proteoliza por la β -secretasa (o BACE) seguido de la γ -secretasa, produciéndose un péptido insoluble, que suele ser eliminado. Sin embargo, en la EA, el proceso de eliminación de este es deficiente o hay incremento de la producción, de forma que se depositan péptidos insolubles de oligómeros tóxicos $A\beta$ en forma de placas [10] que se observan principalmente en hipocampo y neocórtex [9]. La vía amiloidogénica parece aumentada en aquellas personas con mutaciones en los genes de PSEN o de APP (la EA temprana). La hipótesis de que la neurodegeneración se debe principalmente a las placas $A\beta$ es ahora cuestionada por varios motivos: i) se observa una falta de correlación entre la placa de amiloide y la frecuencia, gravedad o pérdida neuronal, hay personas con altos niveles de $A\beta$ con función cognitiva inalterada [11]; ii) se ha identificado amiloidosis cerebral en alrededor del 40% de las personas mayores de 70 años sin deterioro cognitivo [12]; iii) la mayoría de los fármacos antiamiloides experimentales han reducido con éxito la carga de amiloidosis cerebral sin los beneficios clínicos correspondientes [13]; iv) los modelos animales de knockout para APP han demostrado fenotipos conductuales y degenerativos en ausencia de amiloidosis [14].

El segundo mecanismo patogénico con el que tradicionalmente se ha asociado la EA es la hiperfosforilación de TAU. TAU es una proteína asociada a microtúbulos que se encuentra principalmente en los axones y es fundamental para estabilizar la tubulina y regular, entre otras, la plasticidad sináptica. Cuando TAU es hiperfosforilada, se acumula en forma de ovillos neurofibrilares intracelulares, que obstaculizan el transporte axonal, induciendo apoptosis y neurodegeneración [15].

Por último, la APOE es una glicoproteína presente en el sistema nervioso central que se expresa principalmente en astrocitos y microglía. Su función es la de modular múltiples vías de señalización intracelular, entre las que se encuentran el transporte de lípidos, la homeostasis sináptica, el metabolismo de la glucosa y la función cerebrovascular, además del metabolismo y la homeostasis de los oligos $A\beta$. Existen diversas isoformas de ApoE, APOE2,3 y 4 [10]. La presencia de la isoforma APOE4, implica un metabolismo deficiente de lípidos y glucosa, lo que podría conllevar a una disfunción cerebral por déficit de lípidos neuronales, independiente del efecto mediado por $A\beta$ y TAU. Personas jóvenes con APOE4 no tienen alteraciones cognitivas porque existen mecanismos de compensación para transporte de lípidos que se pierden con el

envejecimiento, momento donde se hace visible la disfunción de APOE4 [8]. La presencia de la isoforma APOE4 se correlaciona con mayor acumulación A β , depósito de placas cerebrales [10] y angiopatía amiloide cerebral [16]. Las personas con APOE4 tienen de 3 a 12 veces más probabilidad de padecer la EA, dependiendo si son homocigotos o heterocigotos. Se estima que el 40-65% de los casos de EA tienen el alelo APOE4 [17]. Por otro lado, el alelo APOE2 es un factor de protección frente a la EA, mientras que el APOE3 se considera neutro [17].

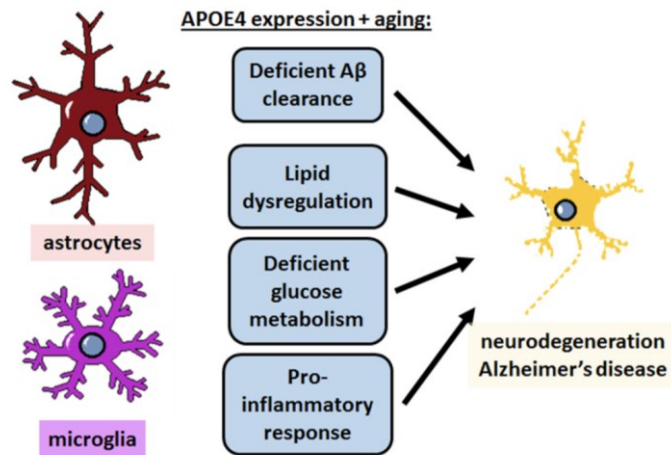


Ilustración 1: Expresión de APOE4 y neurodegeneración. Fuente: Fernández et al [8].

1.2. Tratamiento actual y nuevos tratamientos en investigación

Los tratamientos farmacológicos empleados para el tratamiento sintomático de la enfermedad en la actualidad son los anticolinesterásicos (donepezilo, rivastigmina, galantamina) que incrementan la actividad colinérgica del SNC y los moduladores de la transmisión glutamatérgica (antagonistas de los receptores N-metil-D-Aspartato) como la memantina [18]. Sin embargo, estos fármacos no tienen un efecto terapéutico significativo, por separado y tampoco en combinación [19].

Actualmente, varios ensayos clínicos están evaluando nuevas moléculas (anticuerpos monoclonales IgG1) con capacidad de reducir los niveles de A β en los estadios iniciales de la enfermedad, antes de los primeros síntomas de alteraciones cognitivas [20]. Algunos de estos ensayos clínicos en fase 3 están evaluando Gantenerumab [21], Lecanemab [22], y Donanemab [23]. La afinidad de estos anticuerpos varía: el Gantenerumab actúa sobre las fibrillas de A β [21], Lecanemab sobre las protofibrillas A β soluble [22] y el Donanemab sobre piroglutaminato N-terminal (que genera un A β menos soluble, asociado a mayor toxicidad) [5, 23].

1.3. Nutrición en la enfermedad de Alzheimer.

Además de los factores genéticos, existen diversos factores de riesgo ambientales que contribuyen al desarrollo de la EA, en particular la EA tardía [24], uno de ellos es la nutrición [25,26].

Gracias a la comunicación entre el sistema nervioso y la microbiota intestinal mediante el “eje cerebro-intestino-microbiota”, el SNC regula la permeabilidad, secreción, motilidad e inmunidad del tracto digestivo al ejercer su efecto sobre el sistema nervioso entérico, el tejido muscular y la capa mucosa del intestino, a través de vías nerviosas autónomas eferentes. A su vez, el tracto digestivo influye en el SNC mediante vías aferentes nerviosas y a través de la secreción de sustancias metabólicamente activas por parte de la microbiota, a la sangre y que pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Por tanto, la disbiosis intestinal provocada por cambios en la dieta, entre otros, puede tener efecto sobre las funciones cognitivas [27]. Además de modular la microbiota, la dieta aporta moléculas antioxidantes y antiinflamatorios naturales con capacidad neuroprotectora. Por tanto, la dieta es una herramienta con alto potencial para disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas.

Diferentes tipos de dieta, entre las que se encuentran la dieta cetogénica y la dieta mediterránea y también la restricción calórica, el ayuno intermitente y la restricción de metionina (presente principalmente en la carne roja) han demostrado capacidades neuroprotectoras [28].

La nutrición de precisión dirigida a las vías metabólicas alteradas por APOE4, proporciona una herramienta para la posible prevención de la EA, sin embargo, no se han determinado protocolos nutricionales efectivos para la prevención de la EA [17].

1.4. Dieta cetogénica

La dieta cetogénica se caracteriza por un aporte principalmente de grasas, un 70-80%, un 15-20% de proteínas y un aporte muy bajo en carbohidratos, 5-10%. Debido a la falta de hidratos de carbono en la dieta suficientes para el aporte energético en forma de glucosa, se forman los cuerpos cetónicos a partir de las grasas. Estos serán la fuente principal de energía [29]. En las primeras horas del déficit de hidratos de carbono en la dieta, la glucemia e insulina disminuyen y el glucagón aumenta para movilizar los depósitos de glucógeno. Al cabo de 2-3 días las reservas de glucosa empiezan a ser insuficientes y la glucogénesis se frena, por lo que se empiezan a movilizar los ácidos

grasos de los adipocitos y a transportarlos al hígado para sintetizar los cuerpos cetónicos (ácido acetoacético, 3-hidroxiacetato y acetona). Este proceso se denomina cetogénesis y ocurre principalmente en la matriz mitocondrial de los hepatocitos, aunque también en menor parte en los riñones y los astrocitos [30]. Cuando estos cuerpos cetónicos llegan a otros tejidos, serán oxidados en las mitocondrias extrahepáticas para la obtención de adenosín trifosfato (ATP) [31]. Algunos de los ácidos grasos de cadena media con gran capacidad para producir cetosis se encuentran en el aceite de coco [32].

Otra forma de aportar cuerpos cetónicos al organismo es mediante el consumo de cetonas exógenas, por ejemplo, en forma de bebidas que pueden llegar a tener hasta un 50% de ácido beta-hidroxiacetato (BHB). El BHB es la forma más reducida de cuerpos cetónicos y permanece durante 8 horas en sangre. De esta forma se asegura el aporte de cuerpos cetónicos si éste no se puede obtener mediante la dieta [33].

Los pacientes con EA presentan cambios metabólicos como el hipometabolismo de la glucosa en el cerebro, principalmente debido a la resistencia a insulina cerebral, por ello, utilizar cuerpos cetónicos en lugar de glucosa como aporte energético para las neuronas podrían ser beneficiosos [34].

La dieta cetogénica se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento no farmacológico de trastornos metabólicos y epilepsia refractaria, reduciendo en este último significativamente las crisis convulsivas [35]. Dado que diferentes estudios sugieren que los cuerpos cetónicos podrían tener un efecto neuroprotector [36], en los últimos años se han utilizado en modelos animales con esclerosis múltiple [37], glaucoma [38], enfermedad de Parkinson [39] y la EA [40]. En la enfermedad de Parkinson, el estudio de Philips et al., demostró una mejora de la función cognitiva con la dieta cetogénica comparado con dieta rica en hidratos de carbono [41].

Aunque muchos estudios sugieren que la dieta cetogénica tiene un efecto neuroprotector, hay cierta controversia acerca de su utilización debido a los efectos adversos que puede provocar como aterosclerosis, litiasis renales, fracturas óseas y aumento de la susceptibilidad a las infecciones y deficiencias nutricionales, las cuales pueden ser tratadas con vitaminas y suplementos nutricionales [42]. Además, otros efectos negativos de la dieta cetogénica incluyen la cetoacidosis de la sangre, y el efecto proinflamatorio del beta-hidroxiacetato (BHB) a concentraciones muy altas. Por tanto, es importante el control de la concentración plasmática de los cuerpos cetónicos [43].

Se ha hipotetizado que puesto que la dieta alta en hidratos de carbono puede acelerar la progresión de la EA [44], una dieta cetogénica podría tener un potencial

terapéutico [26]. Algunos de los mecanismos propuestos incluyen a los niveles altos de glucosa, que aceleran la glicación (unión de glucosa a proteínas y lípidos) dañando la función de proteínas, entre ellas la ApoE. Además, se ha descrito que la APOE4 podría unir más productos de glicación (AGE) que otras isoformas [45], por lo que podría ser un factor más en su implicación en el riesgo de EA.

1.5. Dieta mediterránea

Las características de la dieta mediterránea son el alto consumo de aceite de oliva virgen extra (AOVE), legumbres, cereales integrales, fruta, verdura, frutos secos, pescado, consumo moderado de vino y bajo consumo de salsas, productos refinados y grasas saturadas. Con esto, se aporta un alto porcentaje de grasas mono y poliinsaturadas y bajo de grasas saturadas, además del importante aporte de vitaminas [46]. El AOVE es un aceite de alta calidad que se compone principalmente de ácidos grasos monoinsaturados, como el ácido oleico y en menor proporción de polifenoles, entre los que se encuentran los ácidos fenólicos [47]. Uno de los ácidos fenólicos más abundantes en el AOVE es la oleuropeína, que se ha sugerido que puede interferir en el procesamiento de APP y la agregación amiloide, evitando el crecimiento de oligómeros tóxicos [48].

Hay diferentes posibles mecanismos por los cuales se podría explicar el beneficio de la dieta mediterránea en la neuroprotección. En la EA, además de los mecanismos patológicos ya descritos (acumulación de A β e hiperfosforilación de TAU), existen otros factores que influyen en su desarrollo, como son la reducción del flujo cerebral, el hipometabolismo de glucosa cerebral, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación [49]. La disfunción mitocondrial genera niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas especies, altamente reactivas, son perjudiciales para las células, dañando lípidos y ADN [29].

La mezcla de polifenoles es conocida por su valor antioxidante, ya que activa sinérgicamente el flujo autofágico el cual previene el daño celular reduciendo la producción de ROS y deterioro de las mitocondrias. Por este motivo, los polifenoles se han sugerido como posibles moléculas para reducir la neurodegeneración [50]. Dependiendo de la oliva, momento recogida etc., los AOVes pueden tener mayor o menor contenido fenólico tienen mayor concentración de estos polifenoles en comparación con los moderado o bajo fenólico.

Existe fuerte evidencia demostrando que la dieta mediterránea reduce el riesgo cardiovascular, por lo que mejoraría el flujo cerebral, además de aportar cantidades

importantes de vitaminas y otros antioxidantes y moléculas antiinflamatorias lo que contribuiría al reducir el estrés oxidativo y la neuroinflamación [49]. Algunos de los compuestos con gran capacidad antioxidante son las vitaminas A, C y E, los flavonoides y los carotenos. Las vitaminas B6, B12 y ácido fólico están implicadas en el metabolismo de la homocisteína [51]. Si hay déficit de estas vitaminas, habrá un aumento de homocisteína en plasma lo que puede contribuir a la disminución de la función neurocognitiva por neurotoxicidad y contribuir al desarrollo de la EA [52]. El estudio de Ma et al., de 240 pacientes concluye que la combinación de ácido fólico con vitamina B12 mejora la función cognitiva y disminuye la inflamación sistémica [53].

Por último, un consumo elevado de ácidos grasos omega 3 está asociado a un menor riesgo de desarrollar la EA. Estos ácidos grasos poliinsaturados se encuentran en gran proporción en las membranas lipídicas neuronales, aportando una gran estabilidad a las neuronas, optimizando la comunicación sináptica y produciendo una acción neuroprotectora [54].

1.6. Justificación de la revisión

La incapacidad y deterioro de la calidad de vida que provocan las demencias, tanto de los pacientes como de las personas a cargo de sus cuidados, sumado a, por un lado, la ineffectividad de los tratamientos actuales para la EA y por otro la polimedicación de este tipo de pacientes justifica el explorar las posibilidades de prevención y/o tratamiento del deterioro cognitivo mediante intervenciones no farmacológicas, como es la modificación de la dieta. A pesar de las evidencias de los beneficios de la alimentación, no existe un patrón dietético establecido que se aplique a la práctica clínica diaria, y de si su efectividad puede depender de la genética del individuo (e.g presencia de APOE4). Por este motivo, con esta revisión se pretende acumular evidencia científica que permita elaborar un patrón dietético que se pueda prescribir a los pacientes con riesgo de EA o con deterioro cognitivo.

1.7. Objetivos

Para establecer los objetivos de la revisión sistemática, se formuló la pregunta-problema basándose en la estrategia PICO (población-intervención-comparación-outcome) que se muestra a continuación:

P	I	C	O
<ul style="list-style-type: none"> •Hombres y mujeres ≥ 50 años 	<ul style="list-style-type: none"> •DM y variaciones de esta •Dieta cetogénica 	<ul style="list-style-type: none"> •DM sola •Otras dietas 	<ul style="list-style-type: none"> •Mejora de la función cognitiva •Mejora de la calidad de vida y AVD. •Otros parámetros (e.g.carotenos)

Tabla 1: Preguntas PICO.

El **objetivo principal** es examinar si la dieta mediterránea y sus variaciones y/o cetogénica mejoran la función cognitiva en personas de 50 años o más, tanto en pacientes diagnosticados con EA, como pacientes con deterioro cognitivo leve en riesgo de EA.

Los **objetivos secundarios** son examinar si la mejora de la función cognitiva es igual en los pacientes con portadores del alelo APOE4 (APOE4 +) y no portadores (APOE4 -) y determinar si hay mejora en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria (AVD).

2- METODOLOGÍA

La metodología aplicada sigue las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020, disponible en el anexo 1.

2.1. Criterios de elegibilidad

Para realizar la selección de los artículos, se definieron los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión) que se enumeran a continuación:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Publicados entre el 2008-2022.	Estudios no aleatorizados
Ensayos clínicos aleatorizados.	Estudios diferentes a ensayos clínicos.
Con acceso al artículo completo.	Sin acceso al artículo completo.
Con resultados publicados.	Sin resultados publicados.
Hombres y mujeres ≥ 50 años.	Multidominio.
Número de participantes > 20 .	Edad de los pacientes < 50 años.
Intervención > 1 mes.	Número de participantes ≤ 20
	Estudios con intervención ≤ 1 mes.

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión

Se decidió realizar una revisión extensa, por lo que se incluyeron estudios realizados en los últimos 15 años (entre el 2008-2022). Debido a la menor probabilidad de sesgo, en esta revisión se incluyeron solamente ensayos clínicos aleatorizados y se excluyeron otro tipo de estudios. Además, se incluyeron solamente los estudios con acceso al artículo completo. Para definir mejor el tipo de paciente que se estudiaba, se decidió incluir solamente participantes mayores de 49 años. Para determinar mejor la influencia de la dieta en la función cognitiva y que intervengan mínimamente los sesgos de confusión, se decidió excluir los estudios multidominio. Finalmente, se excluyeron estudios con ≤ 20 participantes y/o ≤ 1 mes de intervención, debido a la escasa muestra y/o tiempo de intervención.

2.2. Fuentes de información

La búsqueda se realizó a través de Internet. Las fuentes de información consultadas fueron: Pubmed y Cochrane. El acceso a los diferentes artículos se consiguió a través de la licencia de la Universitat Jaume I y otros eran de acceso libre.

2.3. Estrategia de búsqueda

Las búsquedas se realizaron entre noviembre de 2022 y enero de 2023. Se realizaron en las bases de datos de Pubmed y Cochrane independientes para la dieta mediterránea y cetogénica.

En **Pubmed**, se realizaron una búsqueda para cada tipo de dieta:

- **Dieta mediterránea:** con las palabras clave “alzheimer, mediterranean, diet” contenidas en todo el texto con el operador booleano “AND” (los resultados deben contener todos los términos de búsqueda especificados) con los filtros de: “clinical trials” “del 2008-2022”.
- **Dieta cetogénica:** con las palabras clave “alzheimer, ketogenic, diet” contenidas en todo el texto con el operador booleano “AND” con los filtros de: “clinical trials” “del 2008-2022”.

En **Cochrane** se realizaron las siguientes búsquedas:

- **Dieta mediterránea:** con las palabras clave “alzheimer, mediterranean, diet” contenidas solamente en título/abstract con el operador booleano “AND” con los filtros de: “clinical trials” “del 2008-2022”.
- **Dieta cetogénica:** con las palabras clave “alzheimer, ketogenic, diet” contenidas solamente en título/abstract con el operador booleano “AND” con los filtros de: “clinical trials” “del 2008-2022”.

Se obtuvieron 60 resultados para dieta mediterránea (49 en Cochrane y 11 en Pubmed) y 32 resultados para dieta cetogénica (27 en Cochrane y 5 en Pubmed).

2.4. Proceso de selección de estudios

Inicialmente, se hizo la eliminación de duplicidades. Posteriormente, se eliminaron los artículos sin acceso completo disponible y estudios sin resultados publicados. Finalmente, tras la lectura exhaustiva de los artículos restantes, se excluyeron aquellos que no cumplían el resto de criterios de inclusión/exclusión y se seleccionaron los que sí cumplían.

2.5. Proceso de extracción de datos de los estudios incluidos

Una vez seleccionados los artículos, se diseñó una tabla con un resumen de los datos más relevantes de los estudios incluidos. Esta tabla contiene los siguientes ítems:

- Estudio: donde se proporcionará el nombre del autor principal y año.
- Objetivos del estudio
- Muestra
- Diagnóstico: EA, DCL, riesgo de EA.
- Escalas para la valoración del deterioro cognitivo.
- Otras escalas: aquí se indicarán otro tipo de escalas utilizadas en el estudio.
- Dietas utilizadas: dieta cetogénica o variaciones de la dieta mediterránea.
- Duración del estudio.
- Evaluación post-intervención
- Conclusiones de los estudios

2.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Para valorar la calidad metodológica se empleó el Manual de Cochrane v5.1.0 (parte 2, capítulo 8). Para valorar el nivel de evidencia, se utilizó los niveles SIGN (disponible en anexo 2)

2.7. Síntesis de la evidencia científica

Tras analizar los estudios seleccionados, se elaboró la tabla con los ítems descritos anteriormente en el apartado “2.5. proceso de extracción de datos”, donde se incluye la evidencia científica obtenida en cada uno de los artículos. Esta tabla se puede encontrar en el apartado “3.2 Tabla de extracción de datos”.

3- RESULTADOS

3.1. Selección de estudios

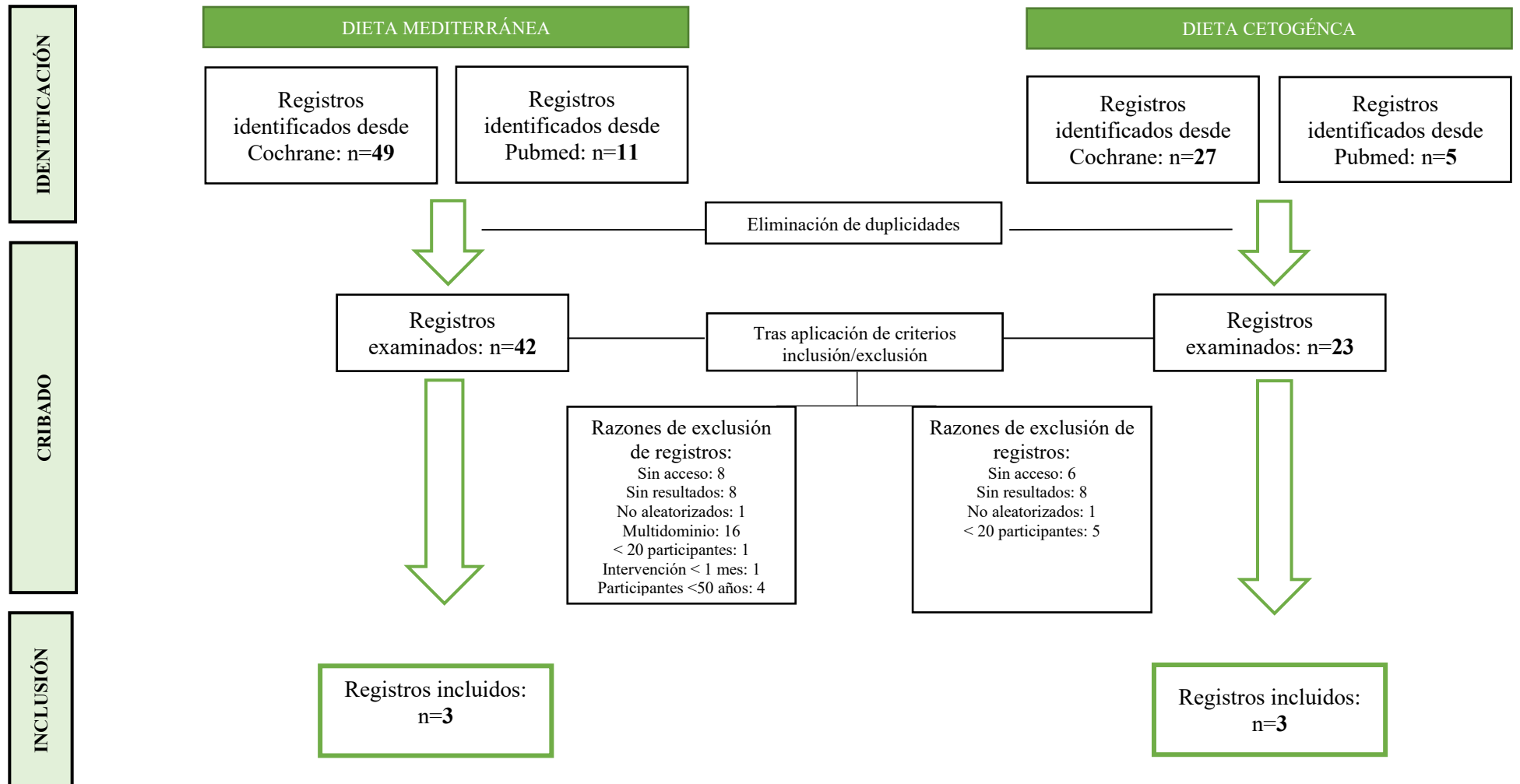


Ilustración 2: Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos

3.2. Tabla de extracción de datos

DIETA MEDITERRÁNEA




	Objetivos	Muestra	Diagnóstico	Escalas valoración cognitiva	Otras escalas/pruebas	Dieta	Duración	Evaluación post intervención	Conclusiones
Mazza et al., 2018 [55]	Conocer si la sustitución de los aceites vegetales por AOVE en la DM mejora la capacidad cognitiva.	N=180 ≥ 65 años	DCL. Riesgo de EA (MMSE >20 puntos)	MMSE ADAS-cog VF	BDI-II ADL IADL Medidas antropométricas, FRCV	2 grupos: 1-DM-AOVE 2-DM sin modificación de aceites.	1 año	ADAS-cog MAI +MDS+ recuerdo dietético	Mayor mejoría de la función cognitiva en participantes con DM + AOVE comparado con los participantes con DM sola (sin sustitución con AOVE). No hay diferencias significativas en síntomas depresivos y actividades de la vida diaria. 
Liu et al. 2021 [56]	Examinar la asociación entre los nutrientes en plasma y la función cognitiva en individuos en riesgo de EA	N=604 65-84 años	Riesgo de EA (Antecedentes familiares de demencia, pero sin deterioro cognitivo (MoCA ≥22))	MoCA (inicio) 12 tests para valorar función cognitiva global (en cada visita)	RM basal y final. Niveles en plasma de α-carotenos, β-carotenos, β-criptoxantina, luteína y zeaxantina	2 grupos: 1-MIND 2-Dieta habitual	3 años	Valoración global de función cognitiva (basal, meses 6,12,24,36) Niveles MIND score+ Recuerdo dietético	Los niveles altos en plasma de α-caroteno se han asociado a una puntuación mayor en cognición global y la memoria episódica y semántica. Los niveles altos de Luteína y Zeaxantina combinados se asocian a mejor puntuación en memoria semántica. 
Tsolaki et al. 2020 [57]	Examinar si la administración de AOVE (tanto alto fenólico (HP), como moderado fenólico (MP) mejora la función cognitiva en comparación con la DM sola.	N= 50 60-80 años	DCL	MMSE ADAS-cog Span de dígitos, fluencia de lectura Otros test neuropsicológicos	Genotipo APOE	3 grupos: 1-HP-EH-AOVE (n=18) 2-MP-AOVE (n=16) 3-DM sola (n=16)	1 año	Test cognitivos	Una larga intervención con HP-EH-AOVE o MP-AOVE fueron asociados con una mejora significativa en la función cognitiva comparado con el grupo DM sola, independientemente de la presencia de APOE4. 

Tabla 3: Resumen de las principales características de los estudios sobre dieta mediterránea

ADL: Activities of Daily Living **ADAS-cog:** Alzheimer disease assesment scale-cognitive; **AF:** antecedentes familiares; **AOVE:** Aceite de oliva virgen extra **BDI- II:** Beck Depression Inventory-II; **DM:** dieta mediterránea; **DCL:** deterioro cognitivo leve **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular **IADL:** Instrumental Activities of Daily Living **MAI:** Mediterranean adequacy index; **MDS:** mediterranean diet score **MMSE:** Mini-Mental State Examination; **MoCA:** Montreal cognitive assesment **VF:** verbal fluency, **MIND** (mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay); **HP:** alto fenólico; **MP:** moderado fenólico;

DIETA CETOGÉNICA

	Objetivos	Muestra	Diagnóstico	Escalas valoración cognitiva	Otras escalas	Dieta	Duración	Evaluación post intervención	Conclusiones
Henderson et al. 2009 [58]	Conocer si la dosis diaria de AC-1202 (un triglicérido de cadena media) en pacientes con EA de leve a moderada mejora la función cognitiva, su capacidad para producir cetosis y la influencia del genotipo APOE	N= 152 Entre 51-93 años	EA de leve a moderado (MMSE 14-24)	ADAS-cog ADCS-GCIC MMSE	Cornell Scale for depression in dementia. Modified Hachinski Ischemia Scale TC/RM, ECG y analítica basal. Genotipo APOE	2 grupos: 1-AC-1202 2-Placebo	90 días de intervención. Visita final del estudio día 104.	ADAS-cog MMSE GCIC	Los sujetos del grupo de AC-1202 mejoraron significativamente la puntuación en ADAS-cog en APOE4- comparado con placebo. No se observaron mejorías significativas en APOE4+.
Krikorian et al. 2012 [59]	Conocer si una dieta baja en hidratos de carbono mejora la función cognitiva	N=23 Media de edad: 70,1 ±6,2	DCL	CDR	Cetonuria, insulinemia, glucemia Peso, perímetro cintura GDS	2 grupos: 1-Dieta alto en hidratos de carbono 2-Dieta baja en hidratos de carbono.	6 semanas	CDR Recuerdo dietético GDS Cetonuria, insulinemia, glucemia Peso, perímetro cintura	Una dieta baja en HC (5-10%) produce cetosis y mejora la memoria en personas con deterioro cognitivo leve.
Phillips et al. 2021 [60]	Conocer si la dieta cetogénica mejora la función cognitiva, las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. Otros: riesgo cardiovascular y efectos adversos.	N=26 50-90 años	EA leve (DSRS <19)	ACE-III	ADCS-ADL QOL-AD GDS Hachinski ischemia scale RM/TC Genotipo APOE Cetonemia, glucemia	2 grupos: 1-Dieta cetogénica+ dieta habitual 2-Dieta habitual+ dieta cetogénica	12 + 10 de lavado+ 12 semanas	ADCS-ADL QOL-AD ACE-III	La dieta cetogénica mejora la calidad de vida y las actividades de la vida diaria, pero no mejora la función cognitiva. Mayor proporción de APOE4+ en el grupo no respondedor.

Tabla 4: Resumen de las principales características de los estudios sobre dieta cetogénica.

ACE-III: Addenbrookes cognitive examination-III; **ADCS-ADL:** AD cooperative study- activities of daily living.

ADCS- GCIC: AD cooperative study-clinical global impresion change; **CDR:** Clinical dementia rating, **GDS:** Geriatric depression scale; **DSRS.** Dementia severity rating scale; **HC:** hidratos de carbono; **QOL-AD:** quality of life in AD.

La explicación de las escalas utilizadas en los estudios incluidos se encuentra en el anexo 3 (escalas cognitivas) y anexo 4 (resto de escalas). El resumen más amplio de los artículos incluidos se encuentra en el anexo 5.

3.3. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo.

A continuación, se ilustra un resumen de la evaluación de riesgos según el Manual de Cochrane, la evaluación completa y detallada se encuentra disponible en el anexo 6.

	Selección		Realización		Detección	Desgaste	Notificación	Riesgo final
	Generación de secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes	Cegamiento del personal del estudio	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	
Mazza et al.	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alto	Alto	Bajo	MOD
Liu et al.	Alto	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Alto	Alto	MOD
Tsolaki et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	BAJO
Henderson et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	MOD
Krikorian et al.	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	MOD
Phillips et al.	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	BAJO

● Bajo riesgo de sesgo ● Riesgo de sesgo poco claro ● Alto riesgo de sesgo

Ilustración 3: Resumen de evaluación de riesgo de sesgo

4- DISCUSIÓN

El tratamiento farmacológico de la EA hoy en día sigue siendo poco efectivo. Aunque actualmente se siguen investigando diferentes líneas de tratamiento, dada la polimedición de las personas de edad avanzada existe la necesidad de investigar acerca de las medidas no farmacológicas para la prevención y/o tratamiento de la EA. Una de estas estrategias es la dieta. Por este motivo, el objetivo de esta revisión fue conocer si la dieta cetogénica y diferentes componentes de la dieta mediterránea mejoran la función cognitiva, en comparación con dietas consideradas habituales en la sociedad actual. Además, se evaluó en algunos estudios la influencia de APOE en la respuesta de los/las pacientes a la dieta. En algunos trabajos se examinó si la dieta mejoraba, además, la calidad de vida y de las actividades de la vida diaria.

En el 2015, se publicó FINGER (de sus siglas en inglés *finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability*), el primer ensayo clínico aleatorizado que demostró la validez de las estrategias multidominio, para mejorar la función cognitiva. En este estudio se hizo una intervención de 2 años en la dieta, ejercicio físico, estimulación cognitiva y seguimiento del riesgo cardiovascular. Se concluyó que una intervención multidominio podría mejorar o mantener el funcionamiento cognitivo en personas mayores de la población general [61]. Posteriormente, se han hecho numerosos estudios multidominio, incluso se ha generado una plataforma mundial (WORLD-FINGER) [62] para incluir todos los ensayos clínicos con estrategia multidominio para el tratamiento/prevención de la EA. En todos ellos se concluye que la intervención multidominio mejora significativamente la función cognitiva en el grupo de intervención. Sin embargo, a pesar de su eficacia, las estrategias multidominio pueden ser difíciles de seguir por pacientes de edad avanzada, la mayoría de las ciudades y pueblos no tienen lugares para la implementación de las estrategias multidominio con ejercicio físico y estimulación cognitiva adaptada con profesionales (fisioterapia, psicología etc.). Por tanto, es también necesario saber el potencial efecto beneficioso de la dieta en la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo.

Muchos son los estudios que sugieren que la dieta mediterránea (DM) es beneficiosa para la EA [49, 51]. En este trabajo se examina el efecto de distintos componentes de la DM: el aceite de oliva (AOVE) y los carotenos.

En esta revisión se han examinado 3 estudios que estudian los componentes de la DM donde en el primero se sustituyen los aceites vegetales por AOVE (Mazza et al 2018),

el segundo comparando DM y dieta subóptima y correlacionando los niveles de carotenos plasmáticos y la función cognitiva (Liu et al 2021) y el tercero DM con aporte extra de AOVE ricos en polifenoles comparado con DM con AOVE no enriquecido (Tsolaki et al 2020).

En la intervención en el estudio de Mazza et al no se evalúa si la respuesta a la intervención se debe al ácido oleico o a los polifenoles (ambos presentes en el AOVE en mayor cantidad que en otros vegetales), en cambio, en el estudio de Tsolaki et al aporte de AOVE está reforzado con ácido fenólico (tanto moderado fenólico como alto fenólico), por lo tanto, en este caso sí se compara el efecto del tipo de AOVE en particular.

Estos estudios, ambos con una duración de 1 año en participantes con deterioro cognitivo leve, apoyan que el AOVE, en particular aquellos con contenido alto y moderado fenólico, como un ingrediente fundamental en la DM que mejora de forma significativa la función cognitiva con respecto a la DM sola. En el caso del estudio de Tsolaki et al, se evaluó el genotipo APOE de los y las participantes y determinó que la mejora en la función cognitiva es independiente de la presencia del alelo APOE4.

Por otra parte, el estudio de Liu et al., compara la DM (sin especificar los tipos de AOVE) con dieta habitual en participantes con riesgo de EA, pero sin deterioro cognitivo. Este estudio evalúa los niveles de carotenos en plasma para correlacionarlos con la mejora de la función cognitiva. Los carotenos (α -caroteno, luteína y Zeaxantina entre otros), son potentes antioxidantes, por lo tanto, con alta capacidad neuroprotectora. En este estudio demuestran que el α -caroteno se correlaciona positivamente con la función cognitiva global, mientras la luteína y Zeaxantina se correlaciona positivamente con la memoria semántica específicamente.

Teniendo en cuenta el nivel de evidencia de los anteriores estudios comentados (1+, 1+ y 1++ respectivamente), respondiendo a nuestros objetivos, podemos concluir que la DM enriquecida con los AOVE, con preferencia por los de alto y moderado contenido fenólico y un aporte óptimo de α -caroteno, luteína y Zeaxantina son estrategias terapéuticas efectivas en la prevención del deterioro cognitivo.

Estos resultados, no solo son congruentes con los obtenidos en diferentes revisiones sistemáticas que indican que una mayor adherencia a la dieta mediterránea está asociada a la reducción del riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y EA, si no que aportan información específica sobre los componentes de la DM que mejor correlacionan con esta mejoría [63].

Importante es señalar que la mejora es independiente de la presencia del alelo APOE4, en acuerdo con resultados previos como el de Norwitz et al [17].

Por otra parte, los beneficios de la dieta cetogénica en la función cognitiva se ha demostrado en estudios preclínicos con modelos animales de la EA [40] o deterioro cognitivo [64,65]. También estudios *in vitro* han demostrado que, el BHB protege a las neuronas hipocampales de los efectos tóxicos del péptido A β 42 [66]. Dos de los tres estudios incluidos en esta revisión con un nivel de evidencia de 1+ (poco riesgo de sesgo), determinan que la cetosis es beneficiosa para la función cognitiva, ya sea de forma exógena, mediante la administración de AC-1202, un triglicérido de cadena media, a personas con EA de leve a moderada, en ausencia del alelo APOE4 (APOE4-) (Henderson et al 2009), como en forma de dieta baja en hidratos de carbono y en personas con DCL (Krikorian et al 2012).

Henderson et al. no observaron mejorías significativas con el aporte de AC-1202 en pacientes con presencia de alelo APOE4 (APOE4+). Estos datos están de acuerdo con el tercer estudio (Phillips et al 2021), donde uno de los grupos (el que menor proporción de pacientes APOE4+ tenía) respondió mejor que el otro grupo a la dieta cetogénica. Sin embargo, en este estudio no se hace una comparación estadística de la respuesta a la dieta cetogénica en función de la presencia del APOE4. Estos resultados son congruentes con otros estudios no incluidos en esta revisión (por no incluir más de 20 participantes); Reger et al determina que la aportación exógena de cuerpos cetónicos a pacientes con DCL o EA mejora la función cognitiva solo de los APOE4-, incluso observan que los y las pacientes APOE4+ tienen ligeramente peor función cognitiva después de la intervención que en su evaluación basal [67]. Asimismo, el estudio de Rebello et al demuestran que la aportación de cuerpos cetónicos exógenos mejora la función cognitiva en pacientes APOE4- con EA leve [68]. La ausencia de respuesta en pacientes APOE4+ podría ser debido a la ineficiencia de APOE4 en la incorporación de los ácidos grasos al interior de los astrocitos.

En cuanto a otros síntomas, como depresión o incapacidad de actividades de la vida diaria, Mazza et al. no pudo evaluarlas correctamente, ya que basalmente no había síntomas depresivos ni deterioro de las actividades de la vida diaria. Por otro lado, Phillips et al., con un nivel de evidencia de 1++ (muy poco riesgo de sesgo), demostró que, además de la mejora global significativa de la calidad de vida, la dieta cetogénica mejoró las actividades de la vida diaria de pacientes con EA leve.

Debido a que pocas son las revisiones que comparan ambos tipos de dietas, consideramos que uno de los puntos fuertes de esta revisión es la revisión comparativa de que se realiza entre los dos principales tipos de dieta estudiadas para la mejora de la función cognitiva.

Otro de los puntos fuertes es la comparación de varios tipos de estudios que aportan información nueva sobre los componentes de la DM con efectos beneficiosos. También hemos analizado diferentes formas de inducción de la cetosis (aporte exógeno y dieta cetogénica), con la inclusión del genotipo APOE, lo cual es importante a la hora de diseño de estrategias eficaces para cada tipo de paciente.

La falta de homogeneidad entre los estudios obtenidos, a su vez, puede ser una limitación de la revisión ya que es un limitante en el análisis cuantitativo de los datos al tener tantas variables diferentes en cuanto a la dieta y también a las escalas de utilización para evaluar la función cognitiva.

Además, ninguno de los estudios incluidos compara directamente la dieta mediterránea con dieta cetogénica, lo cual consideramos que podría haber sido interesante. Esto es debido a que no se han encontrado ensayos clínicos que cumplan con los criterios de selección descritos en esta revisión.

5- CONCLUSIONES

El consumo de AOVE, en particular el AOVE de alto y moderado contenido fenólico por pacientes con DCL, junto el consumo de fruta y verdura rica en carotenos, por pacientes en riesgo de EA, pero con función cognitiva normal, mejoran la función cognitiva, independientemente de la presencia del alelo APOE4.

Por otro lado, la cetosis obtenida mediante dieta baja en hidratos de carbono (dieta cetogénica) o con la aportación exógena de cuerpos triglicéridos de cadena media, se ha asociado con mejora de la función cognitiva, en pacientes con DCL y EA leve, o moderada. En este caso, la presencia del alelo APOE4 previene la respuesta a la dieta cetogénica.

Dados los resultados obtenidos en esa revisión, y otras, concluimos que es imprescindible observar la dieta como parte de un programa de prevención de la salud, sobre todo en pacientes en riesgo de EA. Aunque, evidentemente, el efecto beneficioso no se limita solo a este tipo de pacientes, la nutrición debería incorporarse como forma de tratamiento en pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo y EA.

Conocer el genotipo APOE, una prueba accesible hoy en día, sería crucial a la hora de individualizar el tipo de dieta para cada paciente, ya que si es el paciente es APOE4+ solo se debería recomendar la dieta mediterránea y sus variaciones (sustitución de aceites por AOVE, alto fenólico y moderado fenólico) y no la cetogénica, en cambio si es APOE4- sí sería una opción.

La dieta cetogénica parece que no aporta beneficios adicionales a la DM y sus variaciones, por lo que solamente se debería reservar a pacientes que prefieran este tipo de dieta, que no haya contraindicaciones médicas y siempre siendo genotipados como APOE4-, ya que debemos tener en cuenta también las características, comorbilidades, edad y adherencia a la dieta. La dieta cetogénica es muy exigente, y más difícil de realizar correctamente en general, pero sobre todo en pacientes mayores, además, en la mayoría de los casos requiere de suplementos vitamínicos. Para pacientes con elevado riesgo cardiovascular, antecedentes de litiasis renal u osteoporosis no se debería recomendar la dieta cetogénica ya que podría empeorar estas condiciones.

Por lo que, en general se debe prescribir la dieta mediterránea con preferencia por AOVE alto fenólico y asegurando un buen aporte de carotenos a todos los pacientes en riesgo de EA o con DCL, para prevenir y en pacientes con EA diagnosticada, para reducir el declive.

6- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Fote, G.M, Geller, N.R, Reyes-Ortiz, A.M, Thompson, L.M., Steffan, J.S, Grill, J.D. A Scoping Review of Dietary Factors Conferring Risk or Protection for Cognitive Decline in APOE ϵ 4 Carriers. *J Nutr Health Aging*. 2021; 25(10): 1167–1178.
- 2- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Plan Integral de Alzheimer y otras demencias (2019-2023). [citado el 3 de febrero de 2023]. Recuperado a partir de: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- 3- World Health Organization [Internet]. [citado el 3 de febrero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- 4- Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin*. 2017 May;35(2):263-281. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.005.
- 5- Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, Villemagne VL, Aisen P, Vendruscolo M, Iwatsubo T, Masters CL, Cho M, Lannfelt L, Cummings JL, Vergallo A. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. 2021 Oct;26(10):5481-5503.
- 6- Kabir MT, Uddin MS, Setu JR, Ashraf GM, Bin-Jumah MN, Abdel-Daim MM. Exploring the Role of PSEN Mutations in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neurotox Res*. 2020 Dec;38(4):833-849.
- 7- Reiman EM et al. Correlations between apolipoprotein E ϵ 4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2005;102.
- 8- Fernandez CG, Hamby ME, McReynolds ML, Ray WJ. The Role of APOE4 in Disrupting the Homeostatic Functions of Astrocytes and Microglia in Aging and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2019 Feb 11;11:14
- 9- Chen, G., Xu, T., Yan, Y., Zhou, Y., Jiang, Y., Melcher, K., Xu, H. Amyloid beta: structure, biology, and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica* 2017: 1205–1235
- 10- Diaz, G., Lengele, L., Sourdet, S., Soriano, G., de Souto, P. Nutrients and amyloid β status in the brain: A narrative review. *Ageing Research Reviews* 81 (2022)
- 11- Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, de La Sayette V, Eustache F, Vandenberghe R. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013 Mar 5;2:356-65.
- 12- Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, Notkola IL, Niinistö L, Verkkoniemi A, Kainulainen K, Kontula K, Pérez-Tur J, Hardy J, Haltia M. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1690-6.
- 13- Panza, M. Lozupone, D. Seripa, B.P. Imbimbo. Amyloid- β immunotherapy for alzheimer disease: is it now a long shot?. *Ann Neurol*, 85 (2019), pp. 303-315
- 14- Close S.A. Kent, T.L. Spires-Jones, C.S. Durrant. The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathol*, 140 (2020), pp. 417-447
- 15- Laurent, C., Buée, L. y Blum, D. (2018). Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? *Biomedical Journal*, 41(1), 21-3

- 16- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A. y Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(15056)
- 17- Norwitz, N.G, Saif, N., Estrada, I., Isaacson, R.S. Precision Nutrition for Alzheimer's Prevention in ApoE4 Carriers. *Nutrients* 2021, 13, 1362.
- 18- Patterson, C., Gauthier, S. Diagnosis and Treatment of Dementia: The Fourth Canadian Consensus Conference. *Alzheimer's Research & Therapy* 2013, 5(Suppl 1): S1
- 19- Howard, R., McShane, R., Psych, F.R.C., Lindesay, J., et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. 2012. *N Engl J Med* 2012; 366:893-903
- 20- Kozin Sa, Barykin EP, Mitkevich Va, Makarov AA. Anti-amyloid Therapy of Alzheimer's Disease. Current Sate and Prospects. *Bio-chemistry (Mosc)* 2018 Sep; 83(9): 1057-1067
- 21- Batemn RJ, Cummings J, Schobel S, Salloway S, Vellas B, Boada M, Black SE, Blennow K, Fontoura P, Klein G, Assunção SS, Smith J, Doody RS. Gantenerumab: an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2022 nov 29;14(1):178.
- 22- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2022 Nov 29.
- 23- Mintun, M., Lo, A., Evans, C., Wessels, A. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2021; 384:1691-1704.
- 24- Hoyer S. Age-Related Changes in Cerebral Oxidative Metabolism: Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging* 1995;6, 210–218.
- 25- Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Nutrition to Prevent or Treat Cognitive Impairment in Older Adults: A GRADE Recommendation. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(1):110-116.
- 26- Broom, G.M., Shaw, I.C., Rucklidge, J.J. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition* 60 (2019) 118-121
- 27- Askarova S, Umbayev B, Masoud AR, Kaiyrlykyzy A, Safarova Y, Tsoy A, Olzhayev F, Kushugulova A. The Links Between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 18; 10:104.
- 28- Chu, C. Yu, L., Qi, G., Mi, Y., Wan-Qiang, W., Lee, Y., Zhai, Q., Tian,F., Chen, W. Can dietary patterns prevent cognitive impairment and reduce Alzheimer's disease risk: Exploring the underlying mechanisms of effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 135 (2022) 104556
- 29- Zhu, H., Bi, D., Zheng, Y. Kong, C., Du, J., Wu X., Wei, Q., Qin, H. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2022) 7:11.
- 30- Paoli, A.; Bianco, A.; Damiani, E.; Bosco, G. Ketogenic Diet in Neuromuscular and Neurodegenerative. *Biomed. Res. Int.* 2014, 2014, 474296.
- 31- Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. *Redox Biol.* 2020 Jan; 29:101395.
- 32- Vandenberghe, C.; St-Pierre, V.; Pierotti, T.; Fortier, M.; Castellano, C.-A.; Cunnane, S.C. Tricaprylin Alone Increases Plasma Ketone Response More Than Coconut Oil or Other Medium-Chain Triglycerides: An Acute Crossover Study in Healthy Adults. *Curr. Dev. Nutr.* 2017, 1

- 33- Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Santer P, Miller JJ, Faull OK, Magor-Elliott S, Hiyama S, Stirling M and Clarke K (2017) On the Metabolism of Exogenous Ketones in Humans. *Front. Physiol.* 8:848.
- 34- Rusek M, Pluta R, Ułamek-Koziół M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 9;20(16):3892.
- 35- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008 jun;7(6):500-6.
- 36- Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 20;21(22):8767.
- 37- Kim DY, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(5): e35476.
- 38- E-Or-Rashid M, Inman DM. Reduced AMPK activation and increased HCAR activation drive anti-inflammatory response and neuroprotection in glaucoma. *J Neuroinflammation.* 2018 Nov 13;15(1):313.
- 39- Cheng B, Yang X, An L, Gao B, Liu X, Liu S. Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2009 Aug 25; 1286:25-31.
- 40- Yin JX, Maalouf M, Han P, Zhao M, Gao M, Dharshaun T, Ryan C, Whitelegge J, Wu J, Eisenberg D, Reiman EM, Schweizer FE, Shi J. Ketones block amyloid entry and improve cognition in an Alzheimer's model. *Neurobiol Aging.* 2016 Mar; 39:25-37.
- 41- Phillips, M.C.L.; Murtagh, D.K.J.; Gilbertson, L.J.; Asztely, F.J.S.; Lynch, C.D.P. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2018 Aug;33(8):1306-1314
- 42- EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJTM, Veggiotti P, Wheless JW, Wirrell EC; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018 May 21;3(2):175-192.
- 43- Gough, S.M, Casella, A., Jasmin, K., Hackam, S. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Frontiers in Nutrition*, 2021, vol 8. Art 782657.
- 44- S. Seneff, G. Wainwright, L. Mascitelli. Nutrition and Alzheimer's disease: the detrimental role of a high carbohydrate diet. *Eur J Intern Med*, 22 (2011), pp. 134-140.
- 45- Y.M. Li, D.W. Dickson. Enhanced binding of advanced glycation endproducts (AGE) by the ApoE4 isoform links the mechanism of plaque deposition in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 226 (1997), pp. 155-158
- 46- Vinciguerra, F., Graziano, M., Hagnäs, M., Frittitta, L., Tumminia, A. Influence of the Mediterranean and Ketogenic Diets on Cognitive Status and Decline: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020, 12, 1019.

- 47- Omar SH. Mediterranean and MIND Diets Containing Olive Biophenols Reduces the Prevalence of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 7;20(11):2797.
- 48- Kostomoiri M., Fragakouli A., Sagnou M., Skaltsounis L.A., Pelecanou M., Tsilibary E.C., Tzinia A.K. Oleuropein, an anti-oxidant polyphenol constituent of olive promotes α -secretase cleavage of the amyloid precursor protein (A α PP) *Cell. Mol. Neurobiol.* 2013; 33:147–154. doi: 10.1007/s10571-012-9880-9.
- 49- Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2016 Sep 15;7(5):889-904
- 50- Leri M, Bertolini A, Stefani M, Bucciantini M. EVOO Polyphenols Relieve Synergistically Autophagy Dysregulation in a Cellular Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 5;22(13):7225.
- 51- Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, D'Onofrio G, Addante F, Sancarolo D, Cascavilla L, Pilotto A, Panza F. Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Aug;8(5):520-42.
- 52- Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr.* 2012 Nov 1;3(6):801-12.
- 53- Ma F, Zhou X, Li Q, Zhao J, Song A, A P, Du Y, Xu W, Huang G. Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(7):622-632.
- 54- Valenzuela B Rodrigo, Bascuñan G Karla, Valenzuela B Alfonso, Chamorro M Rodrigo. Ácidos grasos Omega-3, enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas: un enfoque preventivo y terapéutico. *Rev. chil. nutr.* 2009
- 55- Mazza E, Fava A, Ferro Y, Rotundo S, Romeo S, Bosco D, Pujia A, Montalcini T. Effect of the replacement of dietary vegetable oils with a low dose of extravirgin olive oil in the Mediterranean Diet on cognitive functions in the elderly. *J Transl Med.* 2018 Jan 19;16(1):10.
- 56- Liu X, Dhana K, Furtado JD, Agarwal P, Aggarwal NT, Tangney C, Laranjo N, Carey V, Barnes LL, Sacks FM. Higher circulating α -carotene was associated with better cognitive function: an evaluation among the MIND trial participants. *J Nutr Sci.* 2021 Aug 16;10:e64.
- 57- Tsolaki M, Lazarou E, Kozori M, Petridou N, Tabakis I, Lazarou I, Karakota M, Saoulidis I, Melliou E, Magiatis P. a Randomized Clinical Trial of Greek High Phenolic Early Harvest Extra Virgin Olive Oil in Mild Cognitive Impairment: The MICOIL Pilot Study. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(2):801-817.
- 58- Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond).* 2009 Aug 10; 6:31.
- 59- Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2012 Feb;33(2): 425.e19-27.
- 60- Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, Gilbertson LJ, Clark KM, Simpson PV, McManus EJ, Oh JE, Yadavaraj S, King VM, Pillai A, Romero-Ferrando B, Brinkhuis M, Copeland BM, Samad S, Liao S, Schepel JAC. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Feb 23;13(1):51.

- 61- Ngandu, Tiia et al. "A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial." *Lancet (London, England)* vol. 385,9984 (2015): 2255-63.
- 62- Worldwide Fingers. Prevention and risk reduction of dementia. [citado el 4 de marzo de 2023]. Recuperado a partir de: wwfingers.com.
- 63- Singh, B.; Parsaik, A.K.; Mielke, M.M.; Erwin, P.J.; Knopman, D.S.; Petersen, R.C.; Roberts, R.O. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimer's Dis. JAD* 2014, 39, 271–282.
- 64- Hernandez, A.R.; Hernandez, C.M.; Campos, K.; Truckenbrod, L.; Federico, Q.; Moon, B.; McQuail, J.A.; Maurer, A.P.; Bizon, J.L.; Burke, S.N. A Ketogenic Diet Improves Cognition and Has Biochemical Effects in Prefrontal Cortex That Are Dissociable from Hippocampus. *Front. Aging Neurosci.* 2018, 10, 391.
- 65- Newman, J.C.; Covarrubias, A.J.; Zhao, M.; Yu, X.; Gut, P.; Ng, C.P.; Huang, Y.; Haldar, S.; Verdin, E. Ketogenic Diet Reduces Midlife Mortality and Improves Memory in Aging Mice. *Cell Metab.* 2017, 26, 547–557.
- 66- Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Nakashima K, Clarke K, Veech RL: D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:5440-5444.
- 67- Reger, M.A.; Henderson, S.T.; Hale, C.; Cholerton, B.; Baker, L.D.; Watson, G.S.; Hyde, K.; Chapman, D.; Craft, S. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol. Aging* 2004, 25, 311–314
- 68- Rebello, C.J.; Keller, J.N.; Liu, A.G.; Johnson, W.D.; Greenway, F.L. Pilot feasibility and safety study examining the effect of medium chain triglyceride supplementation in subjects with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Bba Clin.* 2015, 3, 123–125.
- 69- Page, M. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas, *Revista Española de Cardiología*,. Vol 74; 9. 2021. Pages 790-799.
- 70- Manterola, C., Zavando, D. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir.* 2009Dic; 61(6):582-595.

7- ANEXOS

ANEXO 1: DECLARACIÓN PRISMA 2020 [69]

Declaración PRISMA 2020.

Tabla 1.- PRISMA 2020 Lista de verificación

Sección/tema	ítem #	Lista de ítems
TITLE		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática,
RESUMEN		
Resumen	2	Consulte la lista de comprobación PRISMA 2020 para resúmenes (Tabla 2).
INTRODUCTION		
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de los conocimientos existentes.
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o preguntas que la revisión desea contestar.
METODOS		
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencia y otras fuentes buscadas o consultadas para identificar estudios. Especifique la fecha en la que se buscó o consultó por última vez cada fuente.
Estrategia de búsqueda	7	Presentar las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y los límites utilizados.
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplía los criterios para la inclusión de la revisión, incluidos cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Proceso de recopilación de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar los datos de los estudios, incluido el número de revisores que recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, los procesos para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Lista de datos	10a	Enumerar y definir todos los desenlaces (outcomes) para los cuales se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados admitidos por cada desenlace (outcome) en cada estudio (por ejemplo, para todas las medidas, puntos de tiempo, análisis) y, si no, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.
	10b	Enumerar y definir todas las demás variables para las cuales se buscaron datos (por ejemplo, características de participante e intervención, fuentes de financiación). Describa cualquier asunción hecha sobre cualquier información que falte o no esté clara.
Estudio y valoración del riesgo de sesgo	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluidos los detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado como se midió el efecto (por ejemplo, riesgo relativo, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de resultados.

Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis. (por ejemplo, tabular las características de la intervención del estudio y comparar con los grupos planificados para cada síntesis (ítem #5)).
	13b	Describir los métodos necesarios para preparar los datos para la presentación o síntesis, como el manejo de las estadísticas de resumen que faltan o las conversiones de datos.
	13c	Describir cualquier método utilizado para tabular o mostrar visualmente los resultados de estudios individuales y síntesis.
	13d	Describir los métodos utilizados para sintetizar resultados y proporcionar justificación para las opciones. Si se realizó un metanálisis, describa el modelo (s), el método(s) para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística y paquete(s) de software utilizados.
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de la heterogeneidad entre los resultados del estudio (por ejemplo análisis de subgrupos, meta-regresión)
	13f	Describir los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la fortaleza de los resultados sintetizados.

Sección y tema	ítem #	Lista de ítems
Informar de la evaluación del sesgo	14	Describa cualquier método utilizado para evaluar el riesgo de sesgo debido a la falta de resultados en una síntesis (derivada de sesgos de notificación).
Evaluación de la certeza	15	Describa cualquier método utilizado para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de evidencia para un desenlace.
RESULTADOS		
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (consulte la figura 1).
	16b	Cite los estudios que parece que cumplieran muchos criterios de inclusión y explique por qué fueron excluidos.
Características del estudio	17	Cite cada estudio incluido y muestre sus características.
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presente la evaluación del riesgo de sesgo para cada estudio que se incluyó en la revisión.
Resultados de estudios individuales	19	Para los resultados de cada estudio: a) estadísticas resumidas para cada grupo (cuando proceda) y b) una estimación de efectos y su precisión (por ejemplo, intervalo confianza/intervalo creíble), idealmente utilizando tablas o gráficas estructuradas.
Resultados de la síntesis	20a	Para cada combinación o síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios.
	20b	Presente los resultados de todas las combinaciones o síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metanálisis, presente para cada uno un resumen de la estimación y su precisión (por ejemplo, confianza/intervalo creíble) y medidas estadísticas de heterogeneidad. Si compara grupos, describa la dirección del efecto.
	20c	Presente resultados de toda la investigación de posibles causas de heterogeneidad entre los resultados del estudio.
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados combinados.
Reportar sesgos	21	Evaluaciones de los riesgos de sesgo debido a la falta de resultados (derivados de sesgos de notificación) para cada combinación evaluada.

Certeza de la evidencia	22	Proporcione evaluaciones de certeza (o confianza) en la evidencia de cada resultado evaluado.
DISCUSION		
Discusión	23a	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas.
	23b	Discuta cualquier limitación de la evidencia incluida en el examen.
	23c	Discutir las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.
	23d	Discutir las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.
MÁS INFORMACIÓN		
Registro y protocolo	24a	Proporcione información del registro de la revisión, incluido el nombre del registro y el número de registro, o indique que la revisión no se registró.
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión o indique que no se ha preparado un protocolo.
	24c	Describir y explicar cualquier cambio en la información proporcionada en el registro o protocolo.
Apoyo	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para su revisión, y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.
Conflicto de intereses competitivos	26	Declarar cualquier conflicto de interés de los autores de las revisiones.
Disponibilidad de datos, código y otros materiales	27	Informe cuáles de las siguientes opciones están disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar: formularios y plantillas de recopilación de datos; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código analítico; cualquier otro material utilizado en la revisión.

ANEXO 2: NIVELES DE EVIDENCIA SIGN.

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

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Fuente: Manterola et al [70]

ANEXO 3: ESCALAS DE EVALUACIÓN COGNITIVA UTILIZADAS EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

- **ACE-III:** Addenbrookes cognitive examination-III: evalúa 19 actividades pertenecientes a 5 dominios cognitivos (atención, memoria, fluencia, lenguaje y habilidad visoespacial). La puntuación va de 0-100. A mayor puntuación, mejor función cognitiva.
- **ADCS-CGIC** (AD cooperative study-clinical global impresion change). Está escala tiene en cuenta la función general (función cognitiva, conductual y funcional). Se entrevista tanto a paciente como a cuidador. Tiene dos partes: la parte 1 se utiliza para establecer una referencia para poder realizar evaluaciones futuras y la parte 2 que se utiliza para hacer la evaluación en relación con la primera parte. La escala puntúa de 1 a 7 donde 1 es una mejoría marcada y 7 empeoramiento marcado.
- **Alzheimer`s Disease Assesment- cognitive (ADAS-cog):** es una escala que mide memoria, lenguaje, atención y otras habilidades cognitivas. La puntuación va de 0-70, donde 0 representa no errores y 70 errores en todos los ítems. Esta escala es la que se utiliza principalmente en este estudio para la evaluación post intervención.
- **Clinical dementia rating (CDR):** para evaluar el nivel de deterioro cognitivo. Evalúa memoria, orientación, resolución de problemas, relaciones sociales, actividades domésticas y cuidado personal. La puntuación de cada dominio contribuye a una puntuación de CDR global. Esta puntuación clasifica a los participantes en no deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve y demencia (leve, moderada, grave).
- **DSRS:** dementia severity rating scale. Es un cuestionario que evalúa la severidad de la enfermedad de Alzheimer. Evalúa la memoria, lenguaje, reconocimiento de familiares, orientación, habilidad para la toma de decisiones, actividades sociales, actividades en casa, cuidado personal, control de esfínteres. 0-18: demencia leve; 19-36: demencia moderada; 37-54: demencia severa.
- **Mini-Mental state examination (MMSE):** mide la función cognitiva global (orientación, atención, cálculo, lenguaje y memoria). Una puntuación de ≤ 20 es indicativo de deterioro cognitivo.
- **MoCA** (evaluación cognitiva de Montreal). 30 preguntas. Se evalúa la orientación, memoria, función ejecutiva, habilidad visoespacial, lenguaje, abstracción, denominación de animales, atención, dibujo del reloj. Puntuación sin deterioro cognitivo ≥ 26 . DCL: < 21 ; demencia: < 14 .

- **Rivermead behavioral memory test-story immediate and delayed recall:** memoria episódica
- **Rey Osterrieth complex figure test copy and delayed recall:** visuoespacial, funciones ejecutivas.
- **Test del reloj:** orientación visuoespacial, comprensión de instrucciones verbales, pensamiento abstracto.
- **Trail Making test parts A & B:** habilidad visuoespacial, atención, funciones ejecutivas.
- **Verbal Fluency (VF).**
- **Wechsler memory scales digit span forward and Backward:** atención y memoria de trabajo.

ANEXO 4: OTRAS ESCALAS DE UTILIZADAS EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

- **ADCS-ADL:** cooperative study- activities of daily living. Evalúa 23 ítems. La puntuación va de 0-78, donde a mayor número mejor funcionalidad.
- **Beck Depression Inventory-II (BDI-II):** Cuestionario de evaluación de la depresión. 1-10: no depresión, 11-16: depresión leve.
- **Geriatric depression scale (GDS):** evalúa los síntomas de depresión con 30 ítems. 0-4 puntos: no depresión.
- **Hachinski ischemia scale:** escala que se utiliza para diferencias entre tipos de demencia (degenerativa, vascular, multiinfarto, mixta). <4: sugiere trastorno degenerativo.
- **Instrumental Activities of Daily Living (IADL):** >8 independiente.
- **MAI, MDS** (adherencia a la dieta mediterránea)
- **MIND score:** puntuación de 0 a 14, donde se evalúan 14 componentes de la dieta. A mayor puntuación, mayor adherencia a la dieta. Dieta subóptima fue definida como MIND score ≤ 8 .
- **QOL-AD:** quality of life in AD. Evalúa 13 ítems. La puntuación va de 13-52, a mayor número mejor calidad de vida.

ANEXO 5: RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

ARTICULO 1: *Mazza E, Fava A, Ferro Y, Rotundo S, Romeo S, Bosco D, Pujia A, Montalcini T. Effect of the replacement of dietary vegetable oils with a low dose of extravirgin olive oil in the Mediterranean Diet on cognitive functions in the elderly. J Transl Med. 2018 Jan 19;16(1):10. [55]*

El objetivo de este estudio es conocer si la sustitución de los aceites vegetales de la dieta de los participantes por aceite de oliva virgen extra (AOVE) en la dieta mediterránea (DM) mejora la capacidad cognitiva, comparando grupo: Dieta mediterránea con sustitución de todo tipo de aceites vegetales por AOVE (grupo al que se proporcionó el aceite gratuitamente para mejorar la adherencia) y grupo control: dieta mediterránea sola.

Para ello, se aleatorizaron un total de 180 participantes ≥ 65 años (media de edad: 70 ± 4 años) con una puntuación de MMSE >20 . Tras las pérdidas de seguimiento fueron analizados 55 participantes por grupo (110 en total).

El seguimiento se realizó durante un 1 año. Las determinaciones que se realizaron fueron: escalas cognitivas (MMSE, ADAS-cog, VF), otras escalas como la Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Activities of Daily Living (ADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), antropometría y factores de riesgo cardiovascular, evaluación de la adherencia a la dieta (registro dietético mediante entrevista con dietista, MDS, MAI) y bioquímica sanguínea básica.

Este estudio reporta una mejora de la puntuación de ADAS-cog en ambos grupos respecto a la puntuación basal, sin embargo, se obtuvo una mayor mejora significativa ($p = 0.044$) en el grupo de AOVE (Δ ADAS-Cog -3.0 ± 3) respecto a dieta mediterránea sola (Δ ADAS-Cog -1.6 ± 2). El MMSE incrementó 1.3 en el caso del grupo de AOVE y 0.96 en el caso de dieta mediterránea sola, por lo que supone una mejoría estadísticamente significativa a favor de grupo con AOVE. En la valoración del resto de escalas (ADL, IADL, BDI-II y VF), no se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas.

Las autoras concluyen que ambas dietas mejoraron la capacidad cognitiva respecto a la función cognitiva basal, supuestamente gracias al posible efecto en el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Sin embargo, la sustitución de aceites vegetales por extra AOVE mejoró significativamente más, reduciendo su puntuación de ADAS-cog.

Algunas de las limitaciones que se describen son que la exclusión de participantes con patología cardiovascular hace los resultados no generalizables a la comunidad. Y, por último, hay un porcentaje importante (53%) de pérdidas de seguimiento. Finalmente, a pesar de las limitaciones, las autoras concluyen que la sustitución de aceite vegetal por AOVE tiene un efecto positivo en la función cognitiva

ARTICULO 2: *Liu X, Dhana K, Furtado JD, Agarwal P, Aggarwal NT, Tangney C, Laranjo N, Carey V, Barnes LL, Sacks FM. Higher circulating α -carotene was associated with better cognitive function: an evaluation among the MIND trial participants. J Nutr Sci. 2021 Aug 16;10: e64.1561*

El objetivo de este estudio es examinar la asociación entre los nutrientes en plasma (α -carotenos, luteína y zeaxantina) proporcionados por una dieta mediterránea, en comparación con una dieta “habitual” y la función cognitiva global en individuos con riesgo de EA, pero sin deterioro cognitivo (MoCa ≥ 22). Los participantes fueron adultos de entre 65-84 años con sobrepeso (IMC ≥ 25) y con una dieta antes del inicio del estudio subóptima (MIND score ≤ 8). Se aleatorizaron los 604 participantes en dos grupos: 1- MIND (mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay) con 301 participantes) y 2- dieta habitual con 303 participantes.

Se obtuvieron los siguientes datos: datos demográficos, IMC, tensión arterial, resonancia magnética, MoCA (evaluación cognitiva de Montreal), para poder participar en el estudio la puntuación debía ser ≥ 22 , batería de 12 test cognitivos (Trails B, Flanker inhibitory control, oral symbol digit modalities test, trails A, Patterson comparison, lista de palabras, recuerdo, reconocimiento, East Boston story recall, fluencia verbal, multilingual naming test) en todas las visitas, recuerdo dietético, MIND score y niveles en plasma de α -carotenos, β -carotenos, β -criptoxantina, licopenos, luteína y zeaxantina (solo en 295 participantes seleccionados de forma aleatoria). Se realizó formación inicial y de igual frecuencia con el grupo de intervención y el grupo control para la reducción calórica en ambos grupos.

En este estudio se determinó que niveles elevados de α -carotenos (presentes en la DM) se asocian a una puntuación más alta en la función cognitiva global ($p=0,001$). En cuanto a la memoria semántica, se asociaron con mejora significativa los α -carotenos

($p=0,007$) y luteína y zeaxantina ($p=0,01$). El resto de carotenos, no se correlacionó con mejora cognitiva de manera significativa.

En cuanto a los patrones dietéticos, se ha obtenido que participantes con altos niveles de α -carotenos, consumen más frutas, verduras y poco consumo de carne, mantequilla y fritos. Los participantes con altos niveles de luteína y zeaxantina tienen un consumo mayor de verduras de hoja verde y queso y poco consumo de fritos.

Estos hallazgos hacen pensar que los carotenos indicados tienen un rol importante en la prevención del deterioro cognitivo.

Los participantes obtuvieron el α -caroteno a través de la dieta, por lo que el consumo de este tipo de dieta se asocia a menor probabilidad de deterioro cognitivo.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio, entre las que se encuentran que los participantes de grupo control pueden estar consumiendo productos de la dieta MIND por lo que podría provocar confusión, aunque se realiza un recuerdo dietético y se miden los niveles en plasma de algunos nutrientes, para reducir el riesgo de confusión. Y que el estudio tiene una duración de 3 años en los cuales puede haber varios cambios en el estilo de vida y no solamente de la dieta, por lo que podría influenciar en el resultado.

En el estudio se concluye que los niveles altos en plasma de α -caroteno se asocia a una puntuación mayor en cognición global y la memoria episódica y semántica.

Los niveles altos de luteína y Zeaxantina combinados se asocian a mejor puntuación en memoria semántica.

ARTICULO 3: *Tsolaki M, Lazarou E, Kozori M, Petridou N, Tabakis I, Lazarou I, Karakota M, Saoulidis I, Melliou E, Magiatis P. A Randomized Clinical Trial of Greek High Phenolic Early Harvest Extra Virgin Olive Oil in Mild Cognitive Impairment: The MICOIL Pilot Study. J Alzheimers Dis. 2020;78(2):801-817. [57]*

El objetivo de este estudio es examinar si la administración de AOVE (tanto alto fenólico (HP), como moderado fenólico (MP) durante un año mejora la función cognitiva en comparación con la dieta mediterránea sola y su influencia dependiendo del genotipo APOE.

Los aceites alto fenólico y moderado fenólico estaban compuestos por diferentes polifenoles (oleocantal, oleaceína, oleuropeína, ligstrosida y vitamina E). En el alto fenólico en cantidad mayor de todos los componentes que en el moderado fenólico)

Para ello, se aleatorizaron 50 participantes de entre 60-80 años con deterioro cognitivo leve en 3 grupos: 1- HP-EH-EVOO: (n=18); 2- MP-EVOO (n=16); MeDi (n=16): uso habitual. Se realizaron visitas cada 2 meses durante 1 año, donde recibían el aceite que debían tomarse. Los datos que se obtuvieron fueron: datos demográficos e historia médica previa, test neuropsicológicos: MMSE, ADAS-cog, Rivermead behavioral memory test-story immediate and delayed recall, Rey Osterrieth complex figure test copy and delayed recall, Trail Making test parts A & B, Wechsler memory scales digit span forward and Backward, Fluencia lectura, Test del reloj, GDS, genotipo APOE

En el estudio se evidenció una mejora en todos los dominios cognitivos del grupo 1 en comparación con el 2 y el 3. En el grupo 1 se obtuvo mejoría estadísticamente significativa en: ADAS-cog ($p=0,003$), fluencia de lectura ($p=0,003$) comparando las puntuaciones basales con las puntuaciones post-intervención. En el grupo 2 hubo mejoría en MMSE ($p=0,011$) y en ADAS-cog ($p=0,003$). En el grupo 3 hubo mejoría en la fluencia de lectura ($p=0,017$). Comparando todos los grupos, el grupo 1 tiene mejores resultados de ADAS-cog ($p=0,022$) en comparación con el grupo 3, grupo 1 tiene mejor puntuación MMSE ($p=0,044$) en comparación con grupo 2. En la fluencia de lectura grupo 1 tiene mejor resultado ($p=0,007$) que el grupo 2. Grupo 2 mostró mejor ADAS-cog ($p=0,001$) y MMSE ($p=0,05$) comparado con grupo 3.

Por tanto, se determina que El AOVE con alto fenólico y moderado fenólico podrían ser potenciales protectores de la EA tanto como los que tienen genotipo APOE4 como los que no.

Algunas de las limitaciones que se encontraron fueron que la muestra fue relativamente pequeña y la falta de un cuarto grupo de dieta habitual sin intervención.

Se concluye finalmente que una larga intervención con una dieta con AOVE con alto fenólico o moderado fenólico fueron asociados con una mejora significativa en la función cognitiva comparado con el grupo de dieta mediterránea sola, independientemente de la presencia de APOE4.

ARTICULO 4: *Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Nutr Metab (Lond). 2009 Aug 10; 6:31.[58]*

El objetivo de este estudio es conocer si la dosis diaria de AC-1202 (un triglicérido de cadena media) en pacientes con EA de leve a moderada mejora la función cognitiva. Otro de los objetivos es medir la capacidad de generar cetosis que tiene la administración de AC-1202 y la influencia en el estado de APOE en la respuesta a la intervención. Para la realización del estudio se llevaron a cabo los siguientes grupos: 1- Administración diaria de AC-1202; 2- Placebo.

Para ello, se aleatorizaron un total de 152 participantes con EA de leve a moderada de acuerdo con NINCDS-ADRDA y DSM IV con una puntuación MMSE entre 14-24 (inclusive) con una media de edad de $76,9 \pm 8,9$ años para el grupo de AC y $76,8 \pm 7,4$ años para el grupo placebo. Tras pérdidas de participantes en el estudio por pérdida de seguimiento o discontinuados se analizaron 140 participantes (77 en el grupo AC y 63 en el grupo placebo). De estos, se analizó el genotipo APOE de 124 sujetos. Se realizó una intervención de 90 días, pero hubo un seguimiento de 104 días distribuidos en 5 visitas: visita de screening, visita basal, a los 45 días, a los 90 días (última dosis administrada) y a los 104 días (2 semanas post finalización de la intervención). Los participantes, podían seguir tomando la medicación que tenían pautada para la EA.

Se les realizó varias determinaciones: evaluación cognitiva (ADAS-cog, MMSE, ADCS-CGIC), genotipo APOE, analítica sanguínea (bioquímica y hematología básica, TSH, vitamina B12 y valor de beta hidroxibutirato pre y post dosis en cada visita de estudio), análisis de orina, ECG, constantes vitales, peso, talla.

Para descartar patologías cerebrales diferentes a EA se realizaron las escalas de Cornell Scale for depression in dementia, Modified Hachinski Ischemia Scale (para entrar en el estudio debía ser ≤ 4) y TC/RM craneal basal, que se les realizó para determinar si existía algún tipo de tumor cerebral o anomalía estructural.

El estudio determinó que la puntuación de ADAS-cog en el día 45, mejora significativamente ($p=0,0235$) en el grupo AC-1202 respecto a placebo independientemente del genotipo de APOE4. En el día 90 no existe mejoría significativa en general, pero si para APOE4- en el grupo AC-1202 ($p=0,014$ y en el día 104 (lavado) no hay mejoría significativa. En cuanto al MMSE, no existe mejoría significativa y el CGIC determina que en los APOE4- hubo mejoría en el día 45 ($p=0,024$). En APOE4+ no existieron diferencias significativas.

En cuanto a la correlación de la dosis de AC-1202 y la mejora cognitiva, se determinó que en los APOE4- existe dicha correlación, a mayor dosis, mayor mejora cognitiva. No se encontraron correlaciones en APOE4+.

La administración de 20 gramos de AC-1202 eleva significativamente los niveles séricos de BHB un 330% en el día 45 y un 401% en el día 90. Los niveles detectados (0,36 mM) fueron similares a las fases tempranas de una dieta muy baja en hidratos de carbono y mucho menos que los niveles durante el ayuno prolongado (4-8 mM.) o la cetoacidosis diabética (9-10 mM.).

Tal y como demuestran los resultados de este estudio, los efectos en la mejora cognitiva son significativos para participantes APOE4-. Los niveles de BHB séricos obtenidos mediante la administración de AC-1202 parecen suficientes para producir los efectos beneficiosos sin producir los efectos adversos de niveles mayores de BHB.

Algunas de las limitaciones que se han encontrado son que los resultados obtenidos son mediante la escala de ADAS-cog. En las escalas de MMSE y CGIC no se obtienen los resultados esperados, podría ser por la baja sensibilidad de las pruebas, por el pequeño número de participantes y/o por la corta duración del estudio. Además, los

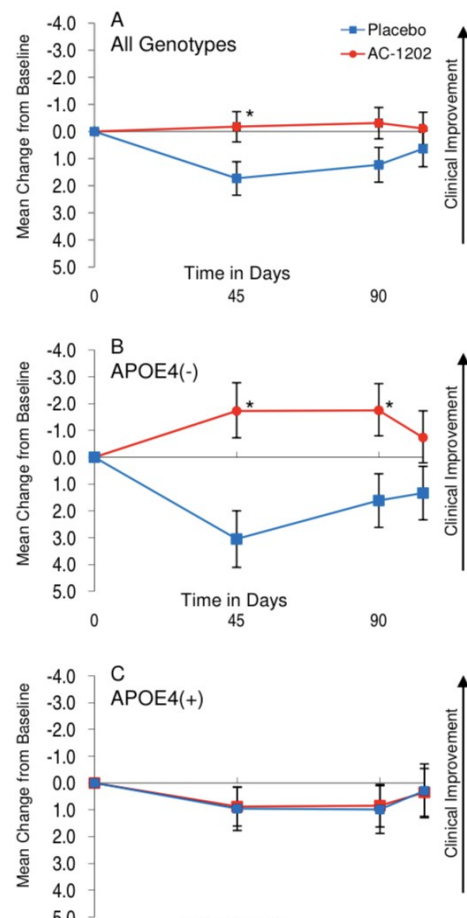


Ilustración 4: gráfica con muestra los resultados del estudio [58]

abandonos relativamente altos debido a los efectos adversos gastrointestinales condujeron a una asignación intencional por parte de un monitor independiente de un número de sujetos, aunque esto no parece haber influido en el resultado en general. Por último, al ser un ensayo clínico de 3 meses, no se puede abordar la seguridad y eficacia de periodos de administración más prolongados.

Finalmente, se concluye que AC-1202 mejora significativamente el resultado de la prueba de ADAS-cog en participantes con APOE4 – y que AC-1202 eleva significativamente los niveles séricos de BHB.

ARTICULO 5: *Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2012 Feb;33(2): 425.e19-27 [59]*

El objetivo de este estudio es conocer si una dieta baja en hidratos de carbono mejora significativamente la función cognitiva en participantes con deterioro cognitivo leve.

Para ello, se aleatorizan 23 participantes (10 hombres y 13 mujeres) con una media de edad de $70,1 \pm 6,2$ a uno de los dos grupos: 1- Dieta rica en hidratos de carbono (HC) (50% de las calorías diarias); 2- Dieta baja en hidratos de carbono (5-10% de las calorías diarias). Dietas con 20-50g de HC inducen cetosis. Se realiza un seguimiento de 6 meses. Se dan instrucciones e información para seguir la dieta y mejorar la adherencia. Los datos que se obtienen son: datos demográficos, historia médica previa, medidas antropométricas, cetonuria, insulinemia y glucemia, clinical dementia rating (CDR) y GDS.

En este estudio se determinó que el grupo de la dieta baja en HC mejoró la memoria de forma estadísticamente significativa ($p=0,04$) en personas con deterioro cognitivo leve. El peso, perímetro de cintura, glucemia, y los niveles de insulina fueron menores en el grupo de dieta baja en hidratos de carbono. Como la mejora en la memoria se podrían atribuir a la mejora de estos parámetros, se hizo un análisis de regresión múltiple y se determinó que no había asociación estadísticamente significativa con la mejora de memoria y estos factores. En los síntomas depresivos no hubo diferencia significativa entre los grupos (GDS 5,3 y 5,8 respectivamente, $p=0,56$). Finalmente, no

se detectó cetonuria en el grupo de dieta rica en hidratos de carbono. Los cuerpos cetónicos se asociaron a mejora de la memoria ($p=0,04$)

Por tanto, se concluyó que una dieta baja en HC (5-10%) produce cetosis y mejora la memoria en personas con deterioro cognitivo leve. La ausencia de una fuerte relación entre la reducción de insulinemia y la mejora de la memoria, indica que la mejora de la memoria podría estar asociado a otro de los beneficios de la cetosis. Se ha visto que la cetogénesis protege a las neuronas hipocampales de la toxicidad de A β de la toxicidad del glutamato y la apoptosis.

ARTICULO 6: *Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, Gilbertson LJ, Clark KM, Simpson PV, McManus EJ, Oh JE, Yadavaraj S, King VM, Pillai A, Romero-Ferrando B, Brinkhuis M, Copeland BM, Samad S, Liao S, Schepel JAC. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2021 Feb 23;13(1):51.[60]*

El objetivo de este estudio es conocer si la dieta cetogénica mejora la función cognitiva, las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. Como objetivo secundario, se examinan los cambios en el riesgo cardiovascular y los efectos adversos.

Para ello, se aleatorizaron 26 participantes entre 50-90 años, con probable EA (criterios de NINCDS-ADRDA) en dos grupos: dieta cetogénica ($n=13$): aproximadamente 58% grasas, 29% proteínas, 6% de hidratos de carbono y dieta baja en grasa ($n=13$): aproximadamente 11% grasas, 19% proteínas, 62% hidratos de carbono.

Los datos que se obtuvieron fueron: para descartar patología que cumpliera criterios de exclusión: DSRS (<19 (leve) para participar), GDS <8 para participar, Hachinski ischemia scale <4 para participar, RM/TC, bioquímica sanguínea. Para la evaluación del estudio: medidas antropométricas (peso, talla, IMC debía ser $>18,5$ kg/m²), analítica sanguínea (HbA1c, triglicéridos, colesterol, cetonemia, glucemia), evaluación cognitiva con ACE-III y QOL-AD, ADCS-ADL, cuestionario de efectos adversos. Se realizaron visita basal, a las 6 semanas y a las 12 semanas.

En el estudio se determinó que, en comparación con la dieta baja en grasas, los participantes del grupo de dieta cetogénica aumentaron significativamente el ADCS-ADL ($p=0,0067$), el QOL-AD ($p=0,023$). Sin embargo, el ACE-III incrementó, pero no de forma estadísticamente significativa ($p=0,24$). En cuanto a los FRCV, el peso, IMC,

HbA1c disminuyeron en el grupo de dieta cetogénica, pero no hubo diferencia en los triglicéridos y aumentó LDL, HDL y el colesterol total.

Por otra parte, los efectos adversos fueron leves y el más frecuente en ambas dietas fue la irritabilidad.

Por último, los pacientes con dieta cetogénica alcanzaron niveles de cetosis (BHB en sangre $0,95 \pm 0,34$ mmol/L).

Los autores destacan la importancia de la funcionalidad diaria y la calidad de vida como factores muy importantes en la demencia y no solamente la función cognitiva.

Estos, señalan que la disminución de ACE-III durante las semanas 7-12 podrían estar relacionadas con el confinamiento provocado por la pandemia COVID19, ya que se encontraba en esos periodos y pudo provocar un estrés y ansiedad adicional. Además, la mayoría de los APOE4 estaban en el grupo de dieta cetogénica, por lo que estos podrían beneficiarse menos del metabolismo energético de las cetonas.

En este estudio, se destacan ciertas fortalezas, entre las que se encuentra el cegamiento de los asesores para minimizar el sesgo de evaluación, que se proporcionaron recetas fáciles y variadas para mejorar la adherencia a la dieta y que se evaluó la calidad de vida y la funcionalidad diaria, lo que es especialmente importante para los pacientes con EA y sus familias.

Las principales limitaciones que encuentran los autores es que la muestra es pequeña y el periodo de intervención corto, que los criterios diagnósticos de NINCDS-ADRDA son limitados, por lo que se ha podido incorporar algún paciente sin EA, aunque se realizó una prueba de imagen cerebral previa a la inclusión que puede reforzar el diagnóstico de EA. Además, los participantes no pudieron ser ciegos, por lo que podrían ser influidos y tener diferentes expectativas. Finalmente, los participantes con dieta cetogénica, disminuyeron más el peso, por lo que podría haber afectado en los resultados.

Por último, los autores concluyen que la dieta cetogénica mejora la calidad de vida y las actividades de la vida diaria, pero no mejora de forma estadísticamente significativa la función cognitiva.

ANEXO 6: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

ARTÍCULO 1: Effect of the replacement of dietary vegetable oils with a low dose of extravirgin olive oil in the Mediterranean Diet on cognitive functions in the elderly de Mazza et al. del 2008 [55]

	<i>Ítem</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Apoyo para la valoración</i>
<i>Sesgo de selección</i>	Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo poco claro	Cita: “Los 180 participantes fueron aleatoriamente asignados al grupo 1 o 2 de tratamiento”. No descripción exhaustiva de la forma de aleatorización
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo poco claro	No se especifica
<i>Sesgo de realización</i>	Cegamiento de los participantes	Alto riesgo de sesgo	Los pacientes conocían el tipo de dieta que realizaban. Cita: “Los participantes recibieron recomendaciones intensivas oral y escritas para incrementar la adherencia a la dieta mediterránea” Cita: “Para mejorar la adherencia, al grupo de extra AOVE, se les proporcionó AOVE de forma gratuita”
	Cegamiento del personal del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “Los investigadores que realizaron los test cognitivos fueron ciegos de los datos clínicos de los participantes y la aleatorización”
<i>Sesgo de detección</i>	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro	No se especifica
<i>Sesgo de desgaste</i>	Datos de resultado incompletos	Alto riesgo de sesgo.	Cita: “En este estudio hubo una tasa de abandono del 53% entre los dos grupos”. Cita: La tasa de abandono durante el seguimiento fue de 62% en la dieta mediterránea sola” Cita: “Los dos grupos tenían similares calorías y grupos de alimentos, excepto alcohol y queso, carbohidratos, fruta y leche”
<i>Sesgo de notificación</i>	Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo de sesgo	Los resultados analizados fueron del total de participantes que llegaron al final del estudio (n=55 en cada grupo).

ARTICULO 2: Higher circulating α -carotene was associated with better cognitive function: an evaluation among the MIND trial participants de Liu et al. del 2021[56]

	<i>Ítem</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Apoyo para la valoración</i>
<i>Sesgo de selección</i>	Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo poco claro.	Cita: “Los participantes fueron aleatorizados a dieta MIND o su dieta habitual” No especifica la forma de aleatorización
	Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “Hay separación entre el personal que hace la valoración y los que comunican el tipo de intervención con ningún trato directo”
<i>Sesgo de realización</i>	Cegamiento de los participantes	Alto riesgo de sesgo	Los participantes saben el tipo de dieta que deben realizar.
	Cegamiento del personal del estudio	Riesgo de sesgo poco claro	No se especifica.
<i>Sesgo de detección</i>	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo de sesgo.	Cita: “El personal responsable de la valoración de los participantes está cegado del tratamiento de todos los pacientes hasta la conclusión del estudio”
<i>Sesgo de desgaste</i>	Datos de resultado incompletos	Alto riesgo de sesgo	En el estudio completo participan 604 personas, sin embargo, en la determinación de niveles séricos participan 295.
<i>Sesgo de notificación</i>	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo poco claro	No se especifica.

ARTICULO 3: A randomized clinical trial of Greek high phenolic early harvest extra virgin olive oil in mild cognitive impairment: the MICOIL pilot study de Tsolaki et al. del 2020 [57]

	<i>Ítem</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Apoyo para la valoración</i>
<i>Sesgo de selección</i>	Generación de la secuencia	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “cada participante fue aleatorizado y asignado a uno de los 3 grupos” Cita: “Para la aleatorización se utilizó la función RAND de Microsoft Excel 2010”
	Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “solo el jefe de proyecto responsable de proporcionar el aceite a los participantes tenía acceso a la información del grupo asignado, el resto de los evaluadores eran ciegos”
<i>Sesgo de realización</i>	Cegamiento de los participantes	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “los participantes no fueron informados del tipo de aceite que se les proporcionaba”
	Cegamiento del personal del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “las entrevistas y pruebas neuropsicológicas fueron realizadas de forma que no se relevaba la asignación de los participantes”.
<i>Sesgo de detección</i>	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “solo el jefe de proyecto responsable de proporcionar el aceite a los participantes tenía acceso a la información del grupo asignado, el resto de los evaluadores eran ciegos”
<i>Sesgo de desgaste</i>	Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo poco claro.	Cita: “54 participantes fueron aleatorizados, pero solo 50 completan el estudio”
<i>Sesgo de notificación</i>	Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo de sesgo	Se notifican los resultados de los 50 participantes que completan el estudio.

ARTICULO 4: Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial de Henderson et al. del 2009 [58]

	<i>Ítem</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Apoyo para la valoración</i>
<i>Sesgo de selección</i>	Generación de la secuencia	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “sujetos fueron aleatorizados 1:1 para recibir AC-1202 o placebo” Cita: “Se utilizó un código de aleatorización de bloques permutados”
	Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “Se les proporciona kits con una etiqueta donde solo aparece el centro y número de sujeto”
<i>Sesgo de realización</i>	Cegamiento de los participantes	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “El doble ciego se consigue a través del uso de un placebo similar en sabor y apariencia al AC-1202”
	Cegamiento del personal del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “El doble ciego se consigue a través del uso de un placebo similar en sabor y apariencia al AC-1202”
<i>Sesgo de detección</i>	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo de sesgo	Cita: “Nuevos participantes fueron asignados a AC-1202 o placebo por un monitor médico no ciego
<i>Sesgo de desgaste</i>	Datos de resultado incompletos	Alto riesgo de sesgo	Cita: “Los dos grupos fueron similares en edad, altura, peso y sexo y MMSE y ADAS-cog en la visita basal” Cita: “52 sujetos fueron discontinuados antes del día 104”
<i>Sesgo de notificación</i>	Notificación selectiva de los resultados	Alto riesgo de sesgo	Fueron analizados el total de sujetos participantes, incluyendo los que discontinuaron antes de la última visita. El método LOCF puede incrementar el riesgo de sesgo al incluir datos de participantes que no han completado el estudio.

ARTICULO 5: Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment de Krikorian et al. del 2012 [59]

	<i>Ítem</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Apoyo para la valoración</i>
<i>Sesgo de selección</i>	Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo poco claro	Cita: “aleatorizamos la asignación de 23 participantes” La forma de aleatorización no se especifica.
	Ocultamiento de la asignación	Alto riesgo de sesgo	No se oculta la asignación
<i>Sesgo de realización</i>	Cegamiento de los participantes	Alto riesgo de sesgo	No cegamiento. Cita: “Los participantes hacen un registro dietético diariamente”.
	Cegamiento del personal del estudio	Riesgo de sesgo poco claro	No se especifica
<i>Sesgo de detección</i>	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro	No se especifica
<i>Sesgo de desgaste</i>	Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo de sesgo	Se obtienen los resultados de todos los participantes.
<i>Sesgo de notificación</i>	Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo de sesgo	No se refiere ninguna discontinuación del estudio.

ARTICULO 6: Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer’s disease de Phillips et al del 2021 [60]

	<i>Ítem</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Apoyo para la valoración</i>
<i>Sesgo de selección</i>	Generación de la secuencia	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “El estadístico del estudio aleatorizó a los pacientes a grupo intervención o grupo control usando el software estadístico SAS.
	Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “para prevenir la detección del aliento cetónico, se utilizaron fragancias aromatizantes en cada visita”
<i>Sesgo de realización</i>	Cegamiento de los participantes	Alto riesgo de sesgo	No cegamiento Cita: “A los participantes se les proporcionó un programa de información sobre el tipo de dieta que tenían que seguir”
	Cegamiento del personal del estudio	Riesgo de sesgo poco claro	No se especifica.
<i>Sesgo de detección</i>	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo de sesgo.	Cita: “para prevenir la detección del aliento cetónico, se utilizaron fragancias aromatizantes en cada visita”
<i>Sesgo de desgaste</i>	Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “Se analizan los resultados de 26 participantes”
<i>Sesgo de notificación</i>	Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “Un participante del grupo de dieta cetogénica discontinuó y ninguno del grupo de dieta habitual”