



Universitat de Lleida

Valoración de la evolución del estado nutricional y su relación con la función cognitiva, conductual y funcional de las personas con Enfermedad de Alzheimer en la Región Sanitaria de Lleida

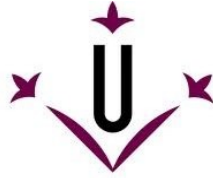
Mariona Rocaspana Garcia

<http://hdl.handle.net/10803/669209>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

Tesis Doctoral

Valoración de la evolución del estado nutricional y su relación con la función cognitiva, conductual y funcional de las personas con Enfermedad de Alzheimer en la Región Sanitaria de Lleida

Mariona Rocaspana Garcia

Memoria presentada para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Lleida
(Programa de Doctorado en Salud)

Directores:

Dr. Gerard Piñol Ripoll

Dr. Joan Blanco Blanco

Lleida, 2019

A mi marido.

A mis padres y hermana.

A mis familiares y amigos.

A mi abuela, con enfermedad de Alzheimer.

Agradecimientos

Al Dr. Joan Blanco. Muchas gracias Joan por brindarme en todo momento tu apoyo y motivación. Muchas gracias por tu paciencia, por tus consejos y por guiarme durante todo este proceso haciéndolo un poco más fácil.

Al Dr. Gerard Piñol, muchas gracias por tu ayuda, por proporcionarme tus conocimientos en el tema, sobre todo muchas gracias por tu tolerancia y por darme la oportunidad de conocer a un grupo de profesionales excepcionales que tratan día a día con personas con Enfermedad de Alzheimer.

A todos los miembros de la Unidad de Trastornos Cognitivos, muchas gracias por estar siempre disponibles y ayudarme, ya que sin vosotros este trabajo no hubiera sido posible.

A Jordi, mi marido, por su inagotable aguante, su incondicional estima, por estar siempre a mi lado, sobre todo en los momentos difíciles y por conseguir hacer todo más ameno y agradable. Muchas gracias.

A mis padres, Josep y Emilia y a mi hermana Irene por confiar en mi y estar siempre a mi lado, ellos tenían incluso más claro que yo que este día llegaría.

Gracias a mi familia, amigos, compañeros de trabajo y a todas aquellas personas que han creído en mi y me han acompañado desde el inicio de este proyecto.

A Lis, Núria Llurba, Carme, Cèlia, Marta, Sheila, Josefina, Núria Pera, Júlia, Mayra, Elena, Montse, Cristina, Laia. Muchas gracias por vuestra escucha, apoyo y por estar ahí cuando más lo he necesitado.

Eva, muchas gracias por tu amistad, por sacarme alguna sonrisa que otra en los momentos difíciles y de debilidad emocional y ayudarme siempre que lo he necesitado.

A Ester y a Carol, mis “doctorandas estresadas”. Por hacer de esas cenas y conversaciones una buena terapia para coger fuerzas y seguir adelante en los momentos difíciles.

Gracias Olga y Laura por acompañarme durante estos años de formación.

Y por supuesto, darle las gracias a Montse Gea, por ser el referente de la investigación en enfermería en Lleida.

A Danone Nutricia Research, por haberme dado la oportunidad de realizar una estancia en su centro de investigación, conocer a grandes profesionales y poder adquirir nuevos conocimientos en el campo de la nutrición médica.

A los pacientes y a sus cuidadores, por ofrecerse de forma voluntaria a compartir su tiempo, datos y experiencias para permitirme hacer este trabajo y aumentar el conocimiento que tenemos sobre esta enfermedad y sobretodo de los cuidados que les podemos ofrecer para afrontarla.

Y por último, al Colegio Oficial de Enfermeras y enfermeros de Lleida, por valorar mi trabajo y otorgarme en su día el premio de investigación, es todo un honor para mi, “gràcies a tu també Josep Maria (DEP) allà on estiguis sé que tu també t’alegraràs per mi”.

Índice

0. Resumen	3
1. Introducción	11
2. Marco Teórico.....	15
2.1. La demencia y la enfermedad de Alzheimer	16
2.1.1. <i>La demencia</i>	16
2.1.2. <i>La Enfermedad de Alzheimer</i>	18
2.2. Estado nutricional.....	22
2.2.1. <i>La desnutrición</i>	24
2.2.2. <i>La sobre-nutrición</i>	26
2.3. Pérdida de peso, IMC y deterioro cognitivo	26
2.4. La dieta Mediterránea.....	29
3. Justificación	35
4. Hipótesis.....	39
5. Objetivos.....	43
5.1. Objetivo principal:.....	43
5.2. Objetivos específicos:.....	43
6. Material y métodos.....	47
6.1. Tipo de estudio.....	47
6.2. Sujetos de estudio.....	47
6.2.1. <i>Criterios de reclutamiento:</i>	47
6.2.2. <i>Criterios de inclusión:</i>	47
6.2.3. <i>Criterios de exclusión:</i>	47
6.3. Variables	48
6.3.1. Variables socio-demográficas:	48
6.3.2. <i>Variables cognitivas:</i>	50
6.3.3. <i>Variables funcionales:</i>	51
6.3.4. <i>Variables conductuales:</i>	52
6.3.5. <i>Variables antropométricas:</i>	52
6.3.6. <i>Variables nutricionales:</i>	53
6.3.7. <i>Grado de sobrecarga del cuidador:</i>	55
6.3.8. <i>Nivel de renta mensual del paciente y del cuidador principal:</i>	55
6.4. Tamaño de la muestra.....	55
6.5. Recogida de datos	57
6.6. Análisis Estadístico	58

6.7. Tratamiento de Sesgos	59
6.8. Consideraciones éticas	61
7. Resultados.....	65
7.1. Datos generales de la muestra.....	65
7.2. Evaluar el nivel de deterioro cognitivo, el estado funcional y las alteraciones conductuales de los pacientes así como el grado de sobrecarga de los cuidadores.....	67
7.3. Estado nutricional de la población con EA mayor de 65 años de la región sanitaria de Lleida	69
7.4. Describir las características de la dieta de los pacientes con EA y analizar si existe relación con el deterioro cognitivo, el estado funcional, las alteraciones conductuales y el grado de sobrecarga de los cuidadores	71
7.5. Determinar si existe relación entre el estado nutricional, la situación cognitiva, conductual, funcional y el grado de sobrecarga del cuidador (objetivo principal).....	74
7.6. Conocer la evolución del estado nutricional, funcional, cognitivo, conductual y el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida tras un año de seguimiento.....	76
7.7. Analizar, desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud, la situación de malnutrición de los pacientes diagnosticados de EA mayores de 65 años en la región de Lleida.	83
7.8. Conocer la distribución del cumplimiento de la DiMed de los pacientes con EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida.....	87
7.9. Analizar si la adhesión a la DiMed se correlaciona con el estado nutricional, la función cognitiva, conductual, funcional y con el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA.....	88
8. Discusión	93
8.1. Evaluar el nivel de deterioro cognitivo, el estado funcional y las alteraciones conductuales de los pacientes, así como el grado de sobrecarga de los cuidadores.	93
8.2. Estado nutricional de la población con EA de la región sanitaria de Lleida.....	95
8.3. Describir las características de la dieta de los pacientes con EA y analizar si existe relación entre la ingesta de distintos grupos alimentarios con: el deterioro cognitivo, el estado funcional, las alteraciones conductuales y el grado de sobrecarga de los cuidadores	97
8.4. Determinar si existe relación entre el estado nutricional, la situación cognitiva, conductual y funcional y el grado de sobrecarga del cuidador.....	100
8.5. Conocer la evolución del estado nutricional, funcional, cognitivo y conductual de los pacientes con EA.....	101
8.6. Analizar, desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud, la situación de malnutrición del paciente diagnosticado de EA mayor de 65 años en la provincia de Lleida	104
8.7. Conocer la prevalencia de cumplimiento de la DiMed de los pacientes con EA	105

8.8. Analizar si la adhesión a la DiMed se correlaciona con el estado nutricional, la función cognitiva, conductual, funcional y con el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA.....	106
9. Limitaciones del Estudio	111
10. Nuevas líneas de investigación.....	115
11. Conclusiones	119
12. Referencias bibliográficas	123
13. Anexos.....	153
13.1. Mini mental state examination (MMSE)	153
13.2. Escala global de deterioro (GDS)	154
13.3. Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI).....	159
13.4. Mini Nutritional Assessment (MNA)	161
13.5. Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario (CFCA).....	162
13.6. Escala de Zarit	163
13.7. Hoja de información para el paciente y el familiar.....	164
13.8. Consentimiento informado:.....	165
13.8.1: Consentimiento Informado del paciente:	165
13.8.2 Consentimiento informado del familiar responsable:	166
13.9. Cuaderno recogida de datos	167
13.10. Carta presentación CEIC.....	170
13.11. Aprobación del estudio por parte del CEIC.....	171
13.12. Carta autorización del centro donde se ha realizado el estudio	172
13.13. Publicación científica	173

Índice de tablas

Tabla 1. Estado nutricional de los ancianos de la comunidad	23
Tabla 2. Antecedentes personales de la población de estudio.....	66
Tabla 3. Escalas de valoración utilizadas en el estudio a nivel basal acorde con el género.	68
Tabla 4. Correlaciones entre MMSE, GDS, NPI y EZ en el momento de la valoración inicial.	69
Tabla 5. Datos antropométricos recogidos durante la valoración inicial.	69
Tabla 6. Estado nutricional por género en la población estudiada a nivel basal.	70
Tabla 7. Correlación entre las distintas variables antropométricas y la situación cognitiva a nivel basal.....	71
Tabla 8. Evaluación de las características alimentarias a nivel basal mediante la escala CFCA.....	72
Tabla 9. Correlaciones entre la ingesta de los diferentes grupos alimentarios en la valoración inicial y el estado cognitivo, funcional, conductual y grado de sobrecarga del cuidador.....	73
Tabla 10. Correlaciones entre la ingesta de los diferentes grupos alimentarios y el estado cognitivo, funcional, conductual y grado de sobrecarga del cuidador tras un año de seguimiento.	74
Tabla 11. Correlación entre el estado nutricional y el MMSE, GDS, Zarit, NPI en el momento de la valoración basal.	75
Tabla 12. Influencia GDS, MMSE, NPI, Zarit, edad y género sobre MNA Total en el momento de la valoración basal.	75
Tabla 13. Porcentaje de pacientes perdidos en la revaloración anual según el estadiaje del GDS en la valoración inicial.	76
Tabla 14. Valoración global y por géneros de la situación cognitiva, funcional, conductual y del grado de sobrecarga del cuidador tras un año de seguimiento.....	78
Tabla 15. Variación en la situación funcional de los pacientes de acuerdo con el estadiaje del GDS entre el momento de la valoración basal y anual.....	79
Tabla 16. Variación de las puntuaciones en las escalas MMSE, NPI, GDS y Zarit de los pacientes entre el momento de la valoración basal y anual.....	79
Tabla 17. Comparación del estado nutricional según la escala MNA entre inicio y la revaloración anual.	80
Tabla 18. Tabla de frecuencias: reagrupación del estado nutricional según puntuación MNA a nivel basal.....	81
Tabla 19. Correlaciones entre la variación de la puntuación a lo largo del seguimiento en las escalas de valoración cognitiva, conductual, funcional y sobrecarga del cuidador y el estado nutricional según la puntuación del MNA en la valoración basal.	82

Tabla 20. Reagrupación binaria de los sujetos en función del grado de pérdida en la escala MMSE durante el periodo de seguimiento.	82
Tabla 21. Correlación entre IMC basal y variación del MMSE durante el periodo de seguimiento del estudio.	83
Tabla 22. Diferencia de peso observadas entre la valoración basal y al año de seguimiento.	83
Tabla 23. Determinantes sociales de la salud y relación con el estado nutricional según la escala MNA.....	84
Tabla 24. Relación entre la necesidad de ayuda para comer con las puntuaciones en las escalas GDS, NPI, MMSE y MNA.	85
Tabla 25. Relación entre la dificultad para masticar con las puntuaciones en las escalas GDS, NPI, MMSE y MNA.....	85
Tabla 26. Correlaciones de las distintas escalas realizadas con comer acompañado y preparar las comidas.	86
Tabla 27. Correlaciones de las escalas de estudio utilizadas con la renta de los pacientes y cuidadores.	86
Tabla 28. Relación entre la necesidad de tener ayuda para comer y la pérdida de peso durante el periodo de seguimiento.....	87
Tabla 29. Relación entre la dificultad para masticar y la pérdida de peso durante el periodo de seguimiento.....	87
Tabla 30. Distribución de la adhesión a la DiMed según la escala MDS.	87
Tabla 31. Variación de puntuación en la MDS entre valoración inicial y la revaloración tras un año de seguimiento.....	88
Tabla 32. Relación entre el grado de adhesión a la DiMed según la MDS y las distintas escalas realizadas en la valoración basal.	89
Tabla 33. Relación entre el grado de adhesión a la DiMed a nivel basal o la variación en la puntuación en la MDS durante el periodo de estudio y la variación de las puntuaciones en las diferentes escalas entre el momento basal y la revaloración.	89

Índice de Gráficas

Gráfico 1. Distribución del género en la muestra estudiada.	65
Gráfico 2. Distribución del nivel de estudios de la muestra estudiada.	66
Gráfico 3. Distribución de la situación funcional según la escala GDS en la valoración inicial de los pacientes estudiados.	67
Gráfico 4. Distribución del estado nutricional a nivel basal de la población de estudio según la escala MNA.	70
Gráfico 5. Distribución del estado funcional según el GDS en el momento de la revaloración anual	77
Gráfico 6. Distribución del estado nutricional según el MNA en el momento de la revaloración.	79

Índice de siglas y abreviaturas

ACV: Accidente cerebro-vascular

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

AD: Alzheimer's disease

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

AP: Atención Primaria

AVD: Actividades de la Vida Diaria

CA: La circunferencia abdominal

CB: La circunferencia de la parte superior del brazo

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CFCA: Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DiMed: Dieta Mediterránea

DM: Diabetes Mellitus

EA: Enfermedad de Alzheimer

GDS: Escala de Deterioro Global

HTA: Hipertensión arterial

HUSM: Hospital Universitario de Santa María

IMC: Índice de Masa Corporal

MA: Malaltia d'Alzheimer

MDS: Mediterranean Diet Score

MMSE: Mini-Examen del Estado Mental

MNA: Mini Nutritional Assessment

NPI: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings

OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Pliegue Cutáneo del Tríceps

UTC: Unidad de Trastornos Cognitivos

Resumen

0. Resumen

Introducción: La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de deterioro cognitivo en las personas mayores de 65 años y representa entre el 50-70% de los casos de demencia en esta edad. Existe un riesgo de malnutrición elevado en la población anciana y este riesgo es mayor en los pacientes con EA.

Objetivo: Evaluar el estado nutricional de los pacientes con EA en las diferentes etapas de la enfermedad y explorar cómo este estado se correlaciona con las variables cognitivas, funcionales y conductuales y el nivel de sobrecarga de los cuidadores.

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo en pacientes mayores de 65 años de la Unidad de Trastornos Cognitivos (UTC) del Hospital Universitario Santa María de Lleida (HUSM), con diagnóstico de EA (Escala de Deterioro Global (GDS) 3-6) de más de 6 meses de evolución. El reclutamiento se efectuó de forma consecutiva y al cabo de un año se realizó una revaloración para objetivar su evolución. Los datos recogidos fueron: variables socio-demográficas, cognitivas (Mini-Examen del Estado Mental (MMSE)), funcionales (GDS), conductuales (Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)), antropométricas, nutricionales (Mini Nutritional Assessment (MNA), el Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario (CFCA) corto, Mediterranean Diet Score (MDS)), grado de sobrecarga del cuidador (Zarit), nivel de renta de los pacientes y cuidadores y determinantes sociales de la salud.

Resultados: La muestra total estudiada en la valoración inicial fue de 101 pacientes y de 73 en la fase de revaloración. En la fase inicial, un 54,4% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo leve-moderado. La media de las puntuaciones obtenidas en el NPI ($12,66 \pm 13,99$) indicó la presencia de alteraciones psicológicas y conductuales. El 37,6% de los sujetos presentaban una dependencia leve para las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD). La prevalencia de riesgo de malnutrición fue del 69,3% y de malnutrición del 14,9%. En base a la ingesta alimentaria, se obtuvo un elevado consumo de alimentos de origen animal (carne 46,5% y productos lácteos 87,1%) y un mayor consumo de verduras se asoció a mejor rendimiento cognitivo a nivel basal. Un 90,1% de los pacientes presentó una adhesión baja y solo el 9,9% moderada a la dieta mediterránea (DiMed), ninguno elevado. Existió una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional, la función cognitiva, conductual y funcional y el grado de sobrecarga del cuidador ($p < 0,05$). Al

cabo de un año, el 32,8% de los pacientes habían empeorado a nivel funcional y el riesgo de malnutrición fue parecido al de la valoración basal (67,1% vs 69,3%), con empeoramiento importante de los que estaban bien nutridos a nivel basal. La variable más importante para predecir si un paciente presentaba malnutrición en la revaloración fue el GDS, cuanto peor era el estado funcional más aumentaba el riesgo de malnutrición (OR=3,04 IC 95% 1,19-7,74 para cada punto que aumentaba GDS, $p=0,020$). Sin embargo, ningún determinante de la salud, explicó por si solo el riesgo de malnutrición ($p>0,05$). En relación al grado de adhesión a la DiMed, se observó que a mayor adhesión a la DiMed en el momento basal mejor era el estado cognitivo de los pacientes en la revaloración ($r=0,319$, $p=0,006$) y una relación inversa entre IMC inicial y el deterioro cognitivo al año ($r=-0,117$, $p=0,324$). Sin embargo, no se observaron diferencias con el resto de variables ni con el estado nutricional.

Conclusiones: Este estudio aporta evidencia a la hora de sustentar que existe un riesgo de malnutrición elevado en los pacientes con EA y este peor estado nutricional se correlacionó con la situación cognitiva, conductual, funcional y el grado de sobrecarga del cuidador. La escasa adhesión a la DiMed, a pesar de ser un predictor de mejor rendimiento cognitivo, y las características contrarias a las recomendaciones a nivel de grupos alimentarios consumidos por parte de esta población, obliga a incrementar la educación dietética en este grupo de pacientes para mejorar, en la medida de lo posible, su pronóstico.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Dieta Mediterránea, Estado nutricional, Cognición.

Resum

Introducció: La Malaltia d'Alzheimer (MA) és la causa més comuna de deteriorament cognitiu en les persones majors de 65 anys i representa entre el 50-70% dels casos de demència en aquesta edat. Hi ha un risc de malnutrició elevat en la població anciana i aquest risc és més gran en els pacients amb MA.

Objectiu: Avaluar l'estat nutricional dels pacients amb MA en les diferents etapes de la malaltia i explorar com aquest estat es correlaciona amb les variables cognitives, funcionals i conductuals i el nivell de sobrecàrrega dels cuidadors.

Metodologia: Es va realitzar un estudi observacional descriptiu prospectiu en pacients majors de 65 anys de la Unitat de Trastorns Cognitius (UTC) de l'Hospital Universitari Santa Maria de Lleida (HUSM), amb diagnòstic de MA (Escala d'Deteriorament Global (GDS) 3-6) de més de 6 mesos d'evolució. El reclutament es va efectuar de manera consecutiva i al cap d'un any es va realitzar una revaloració per objectivar la seva evolució. Les dades recollides van ser: variables sociodemogràfiques, cognitives (Mini-Examen de l'Estat Mental (MMSE)), funcionals (GDS), conductuals (Inventari Neuropsiquiàtric de Cummings (NPI)), antropomètriques, nutricionals (Mini Nutritional Assessment (MNA), el Qüestionari de Freqüència de Consum Alimentari (CFCA) curt, Mediterranean Diet Score (MDS)), grau de sobrecàrrega del cuidador (Zarit), nivell de renda dels pacients i cuidadors i determinants socials de la salut.

Resultats: La mostra total estudiada en la valoració inicial va ser de 101 pacients i de 73 en la fase de revaloració. En la fase inicial, un 54,4% dels pacients presentaven deteriorament cognitiu lleu-moderat. La mitjana de les puntuacions obtingudes en el NPI ($12,66 \pm 13,99$) va indicar la presència d'alteracions psicològiques i conductuals. El 37,6% dels subjectes presentaven una dependència lleu per a les Activitats Instrumentals de la Vida Diària (AIVD). La prevalença de risc de malnutrició va ser del 69,3% i de malnutrició del 14,9%. D'acord amb la ingesta alimentària, es va obtenir un elevat consum d'aliments d'origen animal (carn 46,5% i productes làctics 87,1%) i un major consum de verdures es va associar a millor rendiment cognitiu a nivell basal. Un 90,1% dels pacients van presentar una baixa adhesió i només el 9,9% moderada a la dieta mediterrània (DiMed), cap d'ells elevada. Va existir una relació estadísticament significativa entre l'estat nutricional, la funció cognitiva, conductual i funcional i el grau de sobrecàrrega del cuidador ($p < 0,05$). Al cap d'un any, el 32,8% dels pacients havien empitjorat a nivell funcional i el risc de malnutrició va ser semblant al de la valoració basal (67,1% vs 69,3%), amb empitjorament important dels que estaven ben nodrits a nivell basal. La variable més important per predir si un pacient presentava malnutrició

en la revaloració va ser el GDS, com pitjor era l'estat funcional més augmentava el risc de malnutrició (OR=3,04 IC 95% 1,19-7,74 per a cada punt que augmentava GDS, $p=0,020$). No obstant això, cap determinant de la salut, va explicar per si sol el risc de malnutrició ($p>0,05$). En relació al grau d'adhesió a la DiMed, es va observar que a major adhesió a la DiMed en el moment basal millor era l'estat cognitiu dels pacients en la revaloració ($r=0,319$, $p=0,006$) i una relació inversa entre IMC inicial i el deteriorament cognitiu a l'any ($r=-0,117$, $p=0,324$). No obstant això, no es van observar diferències amb la resta de variables ni amb l'estat nutricional.

Conclusions: Aquest estudi aporta evidència a l'hora de sustentar que hi ha un risc de malnutrició elevat en els pacients amb MA i aquest pitjor estat nutricional es va correlacionar amb la situació cognitiva, conductual, funcional i el grau de sobrecàrrega del cuidador. L'escassa adhesió a la DiMed, tot i ser un predictor de millor rendiment cognitiu, i les característiques contràries a les recomanacions a nivell de grups alimentaris consumits per part d'aquesta població, obliga a incrementar l'educació dietètica en aquest grup de pacients per millorar, en la mesura del possible, el seu pronòstic.

Paraules clau: Malaltia d'Alzheimer, Dieta Mediterrània, Estat nutricional, Cognició.

Summary

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of cognitive deterioration in people over the age of 65 and represents between 50-70% of cases of dementia at this age. There is a high risk of malnutrition in the elderly population and this risk is higher in patients with AD.

Objective: To evaluate the nutritional status of patients with AD in the different stages of the disease and to explore how this state correlates with cognitive, functional and behavioural variables and the level of overload of caregivers.

Methodology: A prospective, descriptive, observational study was conducted in patients older than 65 of the Cognitive Disorders Unit of the University Hospital Santa María de Lleida, that had been diagnosed with AD (Global Deterioration Scale (GDS) 3-6) for more than 6 months. The recruitment was carried out consecutively, and a year after, a reassessment was carried out to objectify its evolution. The data collected were: socio-demographic, cognitive (Mini-Mental State Examination (MMSE)), functional (GDS), behavioural (Cummings Neuropsychiatric Inventory (NPI)), anthropometric and nutritional (Mini Nutritional Assessment (MNA) variables, the Short Food Consumption Frequency Questionnaire (CFCA), the Mediterranean Diet Score (MDS), the degree of caregiver overload (Zarit), the income level of patients and carers and social determinants of health.

Results: The total population studied in the initial assessment included 101 patients and 73 in the reassessment phase. In the initial phase, a 54,4% of the patients presented mild-moderate cognitive impairment. The mean of the scores obtained in the NPI ($12,66 \pm 13,99$) indicated the presence of psychological and behavioural alterations. A 37,6% of the subjects presented a slight dependency for the Instrumental Activities of Daily Living. The prevalence of malnutrition and undernutrition risk was of 69,3% and 14,9%, respectively. Based on food intake, a high consumption of products of animal origin was obtained (meat 46,5%, and dairy products, 87,1%) and a higher consumption of vegetables was associated with better cognitive performance at the basal level. A 90,1% of the patients presented a low adherence to the Mediterranean diet (DiMed) while a 9,9% showed a moderate adherence. None elevated adherence was observed. There was a statistically significant relationship between nutritional status, cognitive, behavioural and functional function and the degree of caregiver overload ($p < 0,05$). After one year, the functional level of a 32,8% of the patients had worsened and the risk of malnutrition was similar to that of the baseline assessment (67,1% vs. 69,3%), with a significant worsening of those who were well nourished at basal level.

The most important variable for predicting if a patient presented malnutrition in the reassessment was the SDS; the worse the functional status the more the risk of malnutrition increased (OR=3,04 95% CI 1,19-7,74 for each point that increased GDS, $p=0,020$). However, no determinant of health explained the risk of malnutrition on its own ($p > 0,05$). Regarding the degree of adherence to DiMed, it was observed that the greater adherence to DiMed at baseline correlated with a better cognitive status of patients in the reevaluation ($r=0,319$, $p=0,006$). Further, an inverse relationship between initial BMI and cognitive deterioration after one year ($r=-0,117$, $p=0,324$) was observed. However, no differences were observed with the other variables or the nutritional status.

Conclusions: This study provides evidence to support that there is a high risk of malnutrition in patients with AD. Also, this worse nutritional status was correlated with the cognitive, behavioural, functional situation and the degree of overload of the caregiver. The low adherence to DiMed, despite being a predictor of better cognitive performance, and the characteristics contrary to recommendations at the level of food groups consumed by this population, requires increasing dietetic education in this group of patients to improve, as fast as possible, their forecast.

Key words: Alzheimer's disease, Mediterranean diet, Nutritional status, Cognition.

Introducción

1. Introducción

El incremento exponencial de la población en nuestro planeta, como nunca lo había hecho, es debido a que la expectativa de vida cada vez es más elevada; al mismo tiempo, se está produciendo un descenso de la fecundidad, con lo que estamos viviendo una época de menos nacimientos y de un aumento de la población de gente mayor, este fenómeno es conocido como “doble envejecimiento” (1). Además la esperanza de vida en la gente mayor aumenta a un ritmo más rápido en los países ricos dónde la salud pública mejora y las enfermedades transmisibles son menores, mientras que en los países con menos recursos se producen más muertes en edades tempranas, por lo que es más probable que las personas mueran precozmente y no lleguen a la vejez (2,3).

En España, igual que en las poblaciones del sur de Europa, a partir de los años setenta, el envejecimiento de la población se caracterizó, desde el punto de vista demográfico, por el aumento de la esperanza de vida de los mayores de 65 años. Estos datos demuestran que el envejecimiento demográfico, conocido como; “un proceso de cambio en las proporciones de los diferentes grupos de edad, en el cual la población de edad más avanzada aumenta su peso relativo respecto al conjunto de la población, sobretudo en relación con los más jóvenes”, se acelera de forma muy rápida y cada vez la población es más longeva (4). Blanes en 1998 (5), en su obra “La societat catalana”, predijo que en 2030 en España la gente mayor superaría el 24% de la población y según datos del Institut Nacional de Estadística (6) en el 2064 el porcentaje de personas mayores de 65 años será del 38,7%.

Si la población es más longeva, un factor importante a tener en cuenta es que las personas mayores vivan con buen estado de salud, dado que si el envejecimiento se caracteriza por la disminución de la capacidad física y mental, las consecuencias para las personas de edad avanzada y para la sociedad serán mucho más altas en términos de morbilidad (7).

El proceso de envejecimiento de los individuos es multifactorial y está asociado a cambios significativos asociados a alteraciones estructurales y funcionales en los genes y las proteínas que se traducen en alteraciones en las capacidades físicas y psíquicas, las estructuras óseas y los tejidos, entre otros (8). Además, las personas ancianas son consideradas nutricionalmente frágiles, su estado nutricional es más vulnerable que el de las personas jóvenes, dado que a menudo experimentan dificultades sociales, funcionales, fisiológicas, psicológicas y clínicas que pueden

conducir a la malnutrición, ya sea por defecto (desnutrición) o por exceso (sobrenutrición) (9).

En las personas mayores, cuando se producen cambios en las capacidades funcionales, cognitivas y conductuales de suficiente intensidad como para afectar a las actividades habituales del sujeto, suelen indicar la aparición de algún tipo de demencia, entre ellas una de las más comunes es la Enfermedad de Alzheimer (EA) (10). La demencia tiene un gran impacto económico, físico y psicológico para la sociedad, las familias y los cuidadores, tanto en las fases iniciales como especialmente en las fases más evolucionadas.

En todo el mundo, cada año se diagnostican 7,7 millones de casos nuevos, lo que implica que cada cuatro segundos se diagnostica un nuevo caso de demencia (11). En España entre 500.000 y 800.000 personas sufren EA; 1 de cada 4 familias tiene un miembro con EA, la cual cosa repercute en la vida diaria de 3,5 millones de personas entre familiares y cuidadores, estos datos hacen pensar que en los próximos años nuestro país se enfrentará a un gran problema socio-sanitario (12) del que actualmente ya tenemos los primeros indicios.

Es por todo ello que es necesario investigar en todos aquellos aspectos asociados al envejecimiento para que, en la medida de lo posible, se puedan poder corregir unas acciones y potenciar otras que colaboren a garantizar un envejecimiento saludable (13).

En el presente estudio se pretende estudiar el papel de la nutrición como factor relacionado con la salud de las personas de edad avanzada con EA, considerando entonces que el estado nutricional puede estar asociado con el deterioro de la función cognitiva, el deterioro de la capacidad para cuidar de uno mismo y como consecuencia, mayor dependencia para realizar las actividades de la vida diaria (AVD) (7).

Marco Teórico

2. Marco Teórico

La demencia es un síndrome clínico que afecta a la vida de las personas que la padecen y a sus cuidadores (14) siendo una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores de todo el mundo (10), además de suponer una enorme carga financiera y clínica de los respectivos sistemas de salud y bienestar (15).

La causa más frecuente de demencia en los países occidentales es la EA. Entre sus factores de riesgo existen factores puramente relacionados con el estilo de vida como el sedentarismo o la obesidad y factores de riesgo vasculares como la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes o el tabaquismo (16–21). A pesar que existen marcadores de riesgo de predisposición genética en las formas tardías como es el isoforma ApoE ϵ 4 (22), solo un 1% de todos los pacientes con EA presentan mutaciones con penetrancia completa y un patrón de herencia autosómico dominante.

Existen diversas teorías sobre el origen de la EA. Actualmente la hipótesis más aceptada es la hipótesis amiloide sobre la que se han centrado la mayor parte de los esfuerzos de investigación en los últimos años. Sin embargo, existen aspectos que podrían estar o no relacionados con la hipótesis amiloide como son el estrés oxidativo, la interacción con la proteína tau, la neuroinflamación, el consumo de determinados fármacos o las alteraciones de los diferentes factores tróficos que están pendientes de encajar en la hipótesis amiloide (23).

Dado que actualmente no se dispone de un tratamiento curativo resulta evidente la necesidad de buscar nuevas estrategias capaces de prevenir y/o ralentizar la progresión de la enfermedad. Es por esta razón, hasta disponer de tratamientos curativos, que estrategias como el diagnóstico precoz, una mejor comprensión de la enfermedad o tener en cuenta aquellos factores que puedan contribuir al desarrollo de la demencia son actualmente la punta de lanza del abordaje contra las demencias, ya que todo esto haría posible que las personas enfermas y sus cuidadores pudieran vivir de manera más satisfactoria y enfrentar los retos del día a día con menor dificultad (24).

El marco teórico del presente estudio tiene como conceptos principales explicar que es la demencia y en concreto definir que es la EA, que es el tipo de demencia en la que se centra este trabajo. Asimismo, se explica la importancia de la nutrición en personas ancianas y las características nutricionales de los pacientes con EA. También se abordan algunos de los posibles factores relacionados con el desarrollo de la EA,

como la pérdida de peso, la obesidad abdominal o alteraciones en el índice de masa corporal (IMC) y por último, se estudiará la relación entre la adhesión a la Dieta Mediterránea (DiMed) y la EA.

2.1. La demencia y la enfermedad de Alzheimer

La demencia es un síndrome adquirido que se caracteriza por un deterioro de la memoria u otras funciones cognitivas que llegan a afectar las capacidades funcionales de las personas que la padecen reduciendo la capacidad para realizar las AVD, y/o las habilidades sociales (25). Existen diferentes tipo de demencia, pero la más común es la EA.

2.1.1. La demencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (8) define demencia como “un síndrome crónico o progresivo, principalmente caracterizado por el deterioro de la función cognitiva, el deterioro del control emocional, el comportamiento y la motivación, además se ve afectada la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio”.

El principal síntoma de la demencia varía según el tipo de demencia, siendo la pérdida de memoria episódica (dificultad para adquirir nueva información), la más frecuente en el caso de la EA; al mismo tiempo el individuo, de forma gradual, va perdiendo independencia para desarrollar las AVD de forma autónoma; por este motivo, cada vez necesita más ayuda y supervisión de otras personas para llevar una vida autónoma (9).

En el mundo hay aproximadamente 47,5 millones de personas que padecen demencia, más que la población total que vive en España, y cada año se registran 7,7 millones de casos nuevos, así mismo, se conoce que es una de las principales causas de discapacidad y dependencia en las personas mayores en todo el mundo y ocasiona un impacto físico, psicológico, social y económico en las familias, los cuidadores y la sociedad (10).

En 2015, el coste económico del cuidado de las personas con demencia a nivel mundial fue de 818.000 millones de dólares y se prevé que en 2030 el coste aumentará a 2 billones de dólares (26).

Las formas de la demencia son múltiples y diversas. Existen distintos tipos de demencias según su etiología: i) demencias degenerativas primarias como la EA, la degeneración lobar frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy o la demencia asociada a Parkinson entre otras; ii) demencias secundarias como la demencia alcohólica y iii) demencias combinadas o mixtas, éstas últimas en las que se suman o potencian más de una etiología (27).

Según los criterios de “National Institute of Aging” y la Alzheimer Association, para diagnosticar cualquier demencia independientemente de sus causas o etiología debe haber (28):

- Interferencia con la capacidad de funcionar en el trabajo o en las actividades habituales.
- Representar una disminución de los niveles previos de funcionamiento y rendimiento.
- Siempre se debe descartar la presencia de delirio o de un trastorno psiquiátrico mayor que pueda justificar los síntomas.
- El deterioro cognitivo se detecta y diagnostica mediante una combinación de la información obtenida por los antecedentes del paciente, la información procedente de un informador fiable y una evaluación cognitiva objetiva (valoración neuropsicológica).
- El deterioro cognitivo o conductual debe implicar un mínimo de dos de los siguientes dominios:
 - a) Impedimento en la capacidad de adquirir y recordar nueva información - los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, extravío de pertenencias personales, olvidar eventos o citas, perderse en una ruta familiar.
 - b) Deterioro en el razonamiento y manejo de tareas complejas, los síntomas incluyen: falta de comprensión de los riesgos de seguridad, incapacidad para manejar las finanzas, poca capacidad en la toma de decisiones, incapacidad para planificar actividades complejas o secuenciales.
 - c) Dificultades en las habilidades visuoespaciales como incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes o para encontrar objetos a la vista directa a pesar de la buena agudeza visual.
 - d) Alteraciones en el lenguaje (hablar, leer, escribir), los síntomas incluyen: dificultad para evocar palabras comunes mientras se habla, circunloquios, disnomia, alteración en la repetición o agramatismo.

- e) Cambios en la personalidad o en el comportamiento como fluctuaciones anormales en el estado de ánimo, agitación, apatía, abstinencia social, disminución del interés en actividades previas, pérdida de empatía, comportamientos compulsivos u obsesivos, conductas socialmente inaceptables.

El inicio y evolución de los síntomas es insidioso y durante el curso de la enfermedad pueden aparecer más allá de las alteraciones cognitivas una serie de síntomas psicológicos y conductuales como la depresión, apatía, insomnio, alteraciones de la ingesta, alucinaciones en sus distintas modalidades que en caso de aparecer incrementarían el riesgo de institucionalización de los pacientes (29).

2.1.2. La Enfermedad de Alzheimer

La EA es la causa más frecuente de deterioro cognitivo en los sujetos mayores de 65 años, representando entre el 50-70% de los pacientes con deterioro cognitivo de esta edad y su incidencia incrementa exponencialmente con la edad (30,31). En España, igual que en otros países desarrollados, la prevalencia y la incidencia de EA varía acorde al sexo, siendo más elevada en mujeres que en varones, y acorde a la edad de modo que (32) en mayores de 65 años la prevalencia está alrededor del 6-8% según un estudio realizado por el Consenso Español sobre Demencias (33), donde también se observa que a partir de esta edad la prevalencia se dobla cada 5 años. Así, en la franja de edad entre 70-75 años, la prevalencia oscilará entre el 12 y el 16% y en la población de 80-85 años, la prevalencia estará entre el 24-36%. Estos datos sugieren que en los próximos años más del 30% de la población española de más de 85 años estará afectada por dicha enfermedad (34,35).

En Cataluña, la prevalencia de EA es del 6,6% en personas mayores de 70 años, pero la incidencia es del 40-50% en los ancianos de 90 años, donde esta tendencia parece aumentar (36) lo que asociado al aumento de la esperanza de vida nos permite vislumbrar un gran problema sanitario.

Aunque las características clínicas de la EA eran conocidas desde la antigüedad, fue Alois Alzheimer en 1906 quien por primera vez describió los hallazgos clínicos y neuropatológicos de un trastorno neurológico, para entonces novedoso y fue el primero en correlacionar la presencia de las placas seniles (formadas por acúmulos de A β 42) y los ovillos neurofibrilares (formados por tau hiperfosforilada) del neo córtex con el diagnóstico de la enfermedad (37-41).

A pesar que la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares es necesaria para el diagnóstico a nivel anatomopatológico, su etiología no se conoce con exactitud, se sabe que es una patología multifactorial en la cual interaccionan factores genéticos, ambientales y del estilo de vida (37,38).

Entre los factores genéticos encontramos las formas hereditarias que se relacionan con mutaciones con una herencia autosómica dominante en el gen de Presenilina 1 (cromosoma 14), Presenilina 2 (cromosoma 1) y el gen de la Proteína Precursora del Amiloide (cromosoma 21) pero representan menos del 1% de todos los casos de demencia y un 5% de los casos de Alzheimer de inicio precoz (debut antes de los 65 años) (42).

En las formas esporádicas, el principal gen responsable de la predisposición genética es el haplotipo ApoE ϵ 4. Aunque existen otros genes de predisposición genética en las formas esporádicas de genes relacionados con el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, todos ellos tienen menor impacto que el ApoE ϵ 4 (22).

Por otro lado, también existen factores que pueden interaccionar con la EA como son los factores ambientales y el estilo de vida, este último puede ser susceptible de cambio, como sería el caso de la dieta. Otros factores de riesgo asociados a la enfermedad son los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, sedentarismo, obesidad (43–49), un bajo nivel educativo y la depresión (50,51).

En los últimos años se ha demostrado que la incidencia de demencia tanto en Europa como en Estados Unidos se ha estabilizado, en parte gracias al mejor control de los factores de riesgo cardiovascular en las últimas décadas (52). Por tanto, es importante su correcto control porque se ha calculado que una reducción en la prevalencia de estos factores de riesgo en un 10% cada diez años, podría reducir la prevalencia mundial de EA en 2050 entre un 8-15% (50).

A pesar que los síntomas de la EA pueden variar según las personas, el síntoma inicial más común es un empeoramiento gradual de la capacidad de adquirir nueva información. Esto ocurre porque las primeras neuronas que se ven afectadas y mueren, son las neuronas que se encuentran localizadas en las regiones cerebrales implicadas con la memoria episódica como es el córtex entorrinal y el hipocampo. A medida que avanza la enfermedad, otras zonas del cerebro se ven afectadas y se producen ciertas dificultades que interfieren en el día a día de las personas como son: desorientación en el tiempo o lugar, problemas para hablar o escribir, dificultad para

solucionar problemas, realizar distintas tareas, perder las cosas y no saber encontrarlas de nuevo. Paralelamente a medida que evoluciona la enfermedad, las personas necesitan cada vez más ayuda para realizar inicialmente las actividades instrumentales y posteriormente las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), volviéndose más dependientes y más vulnerables a las enfermedades e infecciones (53).

La evolución de la enfermedad es diferente según el paciente pero en todos ellos a medida que evoluciona aumenta su grado de dependencia y necesitan del apoyo de un cuidador (ya sea formal o informal) sobre todo si el paciente vive en el domicilio. La creciente dependencia de estos pacientes conlleva una serie de cambios en la estructura familiar que afectan principalmente al cuidador principal, es decir, a aquella persona que asume la atención y el cuidado total del paciente, mayoritariamente se trata de una mujer, con algún tipo de parentesco (conyugue o hija es lo más frecuente), con una edad media de 60 años y bajo nivel educativo (54). Este cuidador experimenta una sobrecarga física y psíquica, con una elevada prevalencia de trastornos del estado de ánimo, como ansiedad y depresión (55–57); estos trastornos se relacionan con una peor calidad de vida, peor estado de salud y obviamente con una mayor sobrecarga (58). Asimismo, los cuidadores también padecen cambios sociales y en su entorno que afectan a las relaciones interpersonales y al tiempo que dedican al cuidado de uno mismo (54).

La sobrecarga que produce en el cuidador la cura de una persona dependiente, como es el paciente con EA, aumenta su nivel de estrés, este estrés se ve agravado porque muchos de ellos manifiestan no estar preparados para asumir este rol, la mayoría no presentan muy buen estado de salud, debido a que padecen algún tipo de enfermedad crónica, e incluso no están preparados económicamente para hacer frente a los cuidados que necesita la persona a medida que avanza la enfermedad (59–61); todo ello puede afectar en los cuidados recibidos por el paciente, sobre todo si el cuidador ha tenido que dejar su trabajo para hacerse cargo del paciente o pertenece a una clase social baja, lo que puede incluso repercutir en el estado nutricional de las personas con EA (62–64).

Los primeros criterios diagnósticos de EA fueron definidos por el “National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y el “Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)” en 1984 (65). Debido al incremento en el conocimiento de la enfermedad en los últimos años, en el 2011, el

“National Institute of Aging” y la Alzheimer Association publicaron nuevos criterios diagnósticos para las demencias en general y la EA en particular (28).

En nuestro país normalmente la primera evaluación en el diagnóstico de la EA se realiza desde Atención Primaria (AP) cuando el paciente o el familiar perciben quejas o síntomas clínicos de pérdida de memoria, es en ese momento que el facultativo de AP realiza la primera valoración mediante una anamnesis y una entrevista clínica con el paciente y el cuidador, que engloba desde una exploración física y cognitiva de cribaje, a la valoración del estado funcional que se puede realizar mediante la escala de deterioro global (GDS) de Reisberg (66) que valora tanto la ABVD como las AIVD. A todo ello normalmente se asocia una analítica sanguínea con el fin de descartar enfermedades sistémicas que puedan ser condicionantes de un trastorno cognitivo (como el hipotiroidismo o el déficit de vitamina B₁₂, déficit de ácido fólico o la afectación cerebral de una infección por sífilis). La segunda valoración será llevada a cabo posteriormente por el especialista (neurólogo, geriatra o psiquiatra) donde habitualmente se realizará una valoración cognitiva exhaustiva y se realizarán pruebas complementarias como la neuroimagen estructural (Tomografía computarizada, Resonancia Nuclear Magnética) o en casos más concretos pruebas de neuroimagen funcional (Tomografía por Emisión de Positrones, Resonancia Nuclear Magnética funcional) o punción lumbar (67).

Los tratamientos farmacológicos de los que disponemos actualmente (inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina) tienen un efecto sintomático pudiendo mejorar o minimizar parcialmente tanto los síntomas cognitivos como conductuales, mejoran las relaciones con el entorno y reducen la carga del cuidador (67). Sin embargo, no existe ningún tratamiento curativo ni modificador de la historia natural de la enfermedad. Por ello, la prevención primaria y secundaria de esta enfermedad mediante el adecuado conocimiento de sus factores de riesgo y su control es especialmente importante para su manejo (68).

2.2. Estado nutricional

La desnutrición entre las personas mayores es un problema sanitario importante en este grupo de población que frecuentemente pasa desapercibido, incluso en los países desarrollados (69).

Por tanto, al contrario de lo que podríamos suponer, pese a vivir en una sociedad desarrollada, existe un riesgo de malnutrición especialmente elevado en la población anciana. Este peor estado nutricional, muchas veces no se identifica a tiempo y puede pasar desapercibido especialmente en las personas con deterioro cognitivo (70,71).

Hay que tener en cuenta que el término desnutrición y malnutrición en los distintos estudios se utilizan por igual cuando en realidad son conceptos diferentes. Estar malnutrido significa padecer una carencia, exceso o desequilibrio en la ingesta de energía y/o nutrientes, por lo tanto una persona puede estar malnutrida por defecto (desnutrición) o por exceso (sobre-nutrición) (90). En los estudios publicados en inglés que analizan el estado nutricional de los ancianos mediante el MNA, utilizan el término “undernutrition” tanto para hablar de malnutrición como de desnutrición, cuando en realidad la escala MNA no especifica si la malnutrición es por defecto o por exceso, simplemente permite realizar un cribaje y una evaluación del estado nutricional.

En nuestro país, la prevalencia de malnutrición en personas que viven en la comunidad se sitúa entre el 0-17% y el riesgo de malnutrición de los individuos de edad igual o superior a los 65 años es de entre un 2-50% (72–80) (Tabla 1). Si comparamos la prevalencia de malnutrición de las personas de edad avanzada que residen en su domicilio, con los ancianos institucionalizados, la prevalencia de malnutrición fue más elevada en los ancianos institucionalizados siendo del 22,6% (81). Estos resultados podrían atribuirse al hecho de que los pacientes institucionalizados presentar un mayor número de patologías crónicas, lo que comporta un mayor riesgo para el estado nutricional (82).

Un estudio realizado por Jürschik et al. (2009) (73), en las personas mayores de 65 años de la población de Lleida, concluyó que la prevalencia de padecer riesgo de malnutrición en esta población fue del 15,2%. Este hecho, hace más evidente la importancia de adquirir y llevar a cabo una buena alimentación para conseguir un envejecimiento saludable y de prestar especial atención a este problema sanitario que en muchas ocasiones pasa desapercibido.

Tabla 1. Estado nutricional de los ancianos de la comunidad

Autor	Método evaluación	Población de estudio	Número sujetos	Edad media	% Malnutrición	% Riesgo Malnutrición	% Bien Nutridos
Cuervo (2008) (83)	MNA, IMC	A. comunidad	22.007	75 ±7	Hombres: 3,4% Mujeres: 4,8%	Hombres: 20,8% Mujeres: 28%	
Jürschik (2009) (73)	MNA, IMC, CONUT (valores analítico)	A. AP	99	76,9±7,2	0%	15,2%	84,8%
Ferrer (2011) (74)	MNA	A. AP	328	85	0%	34,2%	65,8%
Ricart (2004) (75)	MNA	A. atención domiciliaria	104	84,04 ± 8,76	Sin factores de riesgo psicológicos: 17% Con factores de riesgo psicológico: 23,5%	Sin factores de riesgo psicológicos: 56,6% Con factores de riesgo psicológico: 47,1%	Sin factores de riesgo psicológicos: 26,4% Con factores de riesgo psicológico: 29,4%
Gil (2008) (76)	MNA	A. no institucionalizados	2.530	73,6	3,1	30,1	66,8
Unanue (2009) (77)	MNA, pliegue tricaptal, parámetros bioquímicos (albúmina, transferrina, linfocitos y hemoglobina)	A. atención domiciliaria	170	84,2 ± 7,0	14,7%	52,9%	32,4%
Tur (2005) (80)	MNA-SF	A. comunidad	230	72,7 (± 5,9)	Hombres: 1% Mujeres: 5%		
Lucas (2007) (79)	IMC MNA-SF	A. comunidad	2500	≥ 65	0,7%	7,3%	
Jimenez (2011) (78)	MNA	A. AP y domicilio	1605	78,1 ± 7,4	AP: 1,1% Domicilio: 1%	AP: 13,1% Domicilio: 2,3%	AP: 45,6% Domicilio: 1,4%

A.:Ancianos; AP: Atención Primaria

Fuente: Elaboración propia

El riesgo de malnutrición es aún mayor en los pacientes con EA, dada la idiosincrasia de su patología, ya que suelen cambiar sus hábitos dietéticos, por lo que presentan una prevalencia de malnutrición aún más preocupante que la de la población anciana en general, pudiendo llegar al 14-41% de la población (72,84,85).

Varios estudios han demostrado que la malnutrición, la pérdida de peso y la caquexia están asociadas con la disfunción cognitiva, una disminución de la capacidad en la realización de las AVD y peor supervivencia en la EA (86,87). Es por todo ello que una adecuada intervención nutricional a nivel clínico puede ser crucial en el manejo de la enfermedad (88,89).

Como se ha mencionado anteriormente, se entiende por malnutrición las carencias, los excesos o los desequilibrios de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona, por lo tanto una persona puede estar malnutrida por defecto (desnutrición) o por exceso (sobre-nutrición). Es este último un factor a tener en cuenta ya que muchas familias no tienen suficientes recursos económicos o de información nutricional para adquirir alimentos nutritivos como frutas y verduras frescas, legumbres, carne o leche; pero en cambio sí que pueden acceder más fácilmente a alimentos manufacturados especialmente ricos en grasa, azúcar y sal ya que son más baratos, lo que conlleva a un aumento de peso produciendo sobrepeso u obesidad, tanto en los países subdesarrollados, como en los países ricos (90).

2.2.1. La desnutrición

La nutrición se considera como uno de los factores predictivos para un envejecimiento satisfactorio (91).

Existen diferentes factores desencadenantes de la desnutrición: disponer de un nivel bajo de ingresos, la soledad, incapacidad para comprar, preparar y cocinar los alimentos. Así pues, todos estos factores pueden dificultar el acceso a los alimentos y como consecuencia afectar al estado nutricional, causando así la desnutrición (92). Además, el empeoramiento de las condiciones físicas y funcionales, la dificultad para masticar y deglutir, el deterioro del gusto y el olfato, las alteraciones gastrointestinales, la depresión y el deterioro cognitivo, son factores de riesgo importantes a tener en cuenta para intentar prevenir la desnutrición en personas mayores (92–94).

Además, la desnutrición genera un coste económico importante en el Sistema Nacional de Salud español, sobre todo en el ámbito hospitalario donde se calcula que el coste potencial que produce es de al menos 1.143 millones de euros por año, representando un 1,8% de todo el presupuesto del Sistema Nacional de Salud (95). En

Cataluña, el coste de esta desnutrición hospitalaria es de aproximadamente 166 millones de euros anuales, dado que este problema nutricional alarga la estancia hospitalaria y genera grandes costes económicos (95).

En nuestra sociedad existen diferentes tipos de desnutrición (96):

- Desnutrición calórica: desnutrición crónica que se caracteriza por la falta o pérdida prolongada de energía y nutrientes. Se experimenta pérdida de peso, de tejido adiposo y masa muscular, aunque esta última en menor cantidad. Los valores antropométricos se ven alterados, mientras que los valores de la albúmina y las proteínas plasmáticas se encuentran poco alteradas o dentro de los rangos de la normalidad.
- Desnutrición proteica: es una desnutrición aguda por estrés, causada por una disminución del aporte de proteínas o por un aumento de las demandas proteicas en el caso de situaciones de estrés como: infecciones graves, politraumatismos y en caso de cirugías mayores. No hay pérdida de tejido adiposo, pero si hay pérdida de proteínas viscerales. Aun así, los parámetros antropométricos pueden estar dentro de los límites normales.
- Desnutrición mixta: es un tipo de desnutrición proteico-calórica, que mezcla las características de la desnutrición proteica y calórica. En este tipo de desnutrición se produce una disminución de la masa magra, de la grasa y de las proteínas viscerales. Es típica en pacientes con desnutrición crónica que experimentan algún proceso agudo de estrés (como por ejemplo: infección o algún tipo de cirugía). Siendo la más frecuente en el ámbito hospitalario.

La desnutrición proteica es la más prevalente en la población anciana y se incrementará aún más si no se desarrollan estrategias de prevención, aumentando así el coste sanitario (69), ya que las proteínas son los principales componentes funcionales de las células del cuerpo y una menor ingesta de las mismas, puede afectar a la integridad y en la función de las células cerebrales, aumentando a su vez el riesgo de fragilidad, pudiendo llegar a incrementar el riesgo de deterioro cognitivo, EA (97–99) y mortalidad (100).

2.2.2. La sobre-nutrición

La obesidad se está convirtiendo en un problema creciente incluso entre la población mayor. En los Estados Unidos, la prevalencia de obesidad en los ancianos es del 41% y sigue aumentando de una forma alarmante (101,102). En Europa, aunque la prevalencia de obesidad sea inferior a la de Estados Unidos también está incrementando de forma importante entre los adultos mayores llegando a ser del 35% en mayores de 65 años en España (103,104).

Existe evidencia que demuestra que la obesidad en la mediana edad es un factor de riesgo asociado al desarrollo de la demencia, de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (105,106). Un estudio longitudinal prospectivo realizado por Whitmer et al. (105), en sujetos de mediana edad (40-50 años) concluyó que al cabo de 27 años, la prevalencia de demencia fue mayor en los sujetos que presentaron sobrepeso u obesidad, en comparación con los que presentaban un peso normal (según las puntuaciones del IMC).

2.3. Pérdida de peso, IMC y deterioro cognitivo

En el apartado anterior se ha comentado que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar demencia, pero hay estudios que demuestran que la pérdida de peso se produce precozmente en la fase de deterioro cognitivo ocasionando peor rendimiento e interfiere y reduce la capacidad de memoria de trabajo (107,108), aumentan los niveles de cortisol (como resultado de la pérdida de peso) y leptina (hormona que suprime el apetito), por otro lado, se produce una disminución de los niveles de neuropéptidos en plasma y en el cerebro, y de noradrenalina cerebral, todos ellos estimulantes de la ingesta (109). También se dan alteraciones en el comportamiento alimentario, los enfermos en muchos casos se niegan a comer y sufren apraxia (incapacidad para abrir la boca) y agnosia (dificultad en la interpretación de datos sensoriales relacionados con la visión, el gusto, el olfato o el tacto). Así pues, el conjunto de todos estos factores pueden poner en peligro la alimentación de estos enfermos y consecuentemente influir en su pérdida de peso y posterior malnutrición (110,111). De ahí la importancia desde el punto de vista de los cuidados de enfermería de tener en cuenta las múltiples causas y factores que pueden contribuir a la pérdida de peso en los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y EA ya que los factores comentados anteriormente, se agravan en las distintas fases de la enfermedad, sobre todo en las etapas intermedias y avanzadas de la EA (112).

Algunos estudios (113–117) demuestran que incluso entre 6 y 9 años antes de que aparezcan signos de deterioro cognitivo los pacientes, a pesar de tener un IMC parecido, empiezan a experimentar pérdida de peso de forma progresiva, aún con un rendimiento cognitivo totalmente normal, siendo así un factor de riesgo para desarrollar algún tipo de demencia, como es la EA. Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, también existe la evidencia de que la adiposidad en la mediana edad es un factor de riesgo para el desarrollo de la demencia (105). Por este motivo, es importante tener en cuenta el peso corporal de la población; sobre todo en la mediana edad, para poder conseguir que este grupo de sujetos tenga un peso normal dentro de los valores estandarizados de normo peso y establecer la pérdida de peso en sujetos de edades avanzadas sin otra patología asociada como un predictor de riesgo de deterioro cognitivo.

Ya en la fase de DCL, se ha observado que aquellos que parten de un IMC más bajo presentan un mayor y más acelerado deterioro cognitivo (118).

En la fase de demencia se sigue observando esta relación entre la pérdida de peso y el deterioro cognitivo; así en algunos estudios se ha observado que los pacientes con EA con pérdida de peso ≥ 4 % en un año, experimentaron un gran descenso del estado cognitivo según las puntuaciones obtenidas en el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) (119). Buchman et al. (120), también demostró un deterioro cognitivo más rápido en aquellos pacientes que experimentaron una pérdida de 1kg/m² en el IMC basal en un año.

Una vez establecida la enfermedad en las fases iniciales, el estado de hiperalerta y el incremento de la actividad física para realizar tareas en relación directa con los déficits amnésicos, son las principales causas de la pérdida de peso (121). En fases intermedias puede aparecer un déficit de nutrientes, de vitaminas y de ácidos grasos como consecuencia de las dificultades progresivas para la ingesta, para ir a comprar y preparar los alimentos, así como por un aumento del gasto de energía debido a un estado hipermetabólico. Ya en fases más avanzadas de la enfermedad, tal y como demuestran Botella y Ferrero (122), el 31% de los enfermos valorados en su estudio experimentaron pérdida de peso y esta pérdida estaba asociada a las dificultades que presentaban los enfermos para masticar y deglutir; acciones que dificultan una correcta alimentación.

Además, los pacientes con EA tienen problemas para comer por si solos e incluso se olvidan de realizar las ingestas a medida que evoluciona la enfermedad, experimentando como consecuencia, pérdida de peso debido a una disminución de la

ingesta de alimentos (123–127). Otros factores que se añadirían y que están asociados a la pérdida de peso corporal son: el hecho de vivir solo, tener una red social reducida y la pérdida de habilidades para ir a comprar y prepararse las comidas. Por este motivo, desde el punto de vista de los cuidados de enfermería se deben tener en cuenta todos estos factores para abordarlos en los planes de cuidados de enfermería (115,128–130).

En este sentido, los planes de cuidados no solo deben estar orientados hacia las necesidades de los pacientes, si no que requieren de una perspectiva más amplia que incluya a la familia y especialmente al cuidador principal que en muchas ocasiones padecen elevados niveles de sobrecarga y estrés, hecho que podría estar relacionado con la pérdida de peso de los pacientes (131–134). A ello se añadirían circunstancias tales como que los cuidadores no puedan invertir los recursos necesarios para que el enfermo esté bien nutrido por falta de recursos económicos, sociales o por el propio empeoramiento de la salud del cuidador, especialmente relevante en un contexto de aplicación de medidas de austeridad caracterizado por las restricciones y paralización de las acciones de apoyo previstas por la Ley de la dependencia (132,135,136) como ya se ha comentado anteriormente en este mismo trabajo.

Dichas restricciones, en interacción con las bajas pensiones que reciben los ancianos españoles, pueden comportarse como barreras a la hora de acceder a la compra de alimentos con nutrientes de calidad que garanticen la correcta nutrición de los pacientes y de este modo empeorar notablemente su salud (137,138).

Por otro lado, existen estudios que corroboran la eficacia de determinados suplementos nutricionales en los pacientes con EA (139–141), pero la evidencia actual no permite realizar todavía recomendaciones específicas, habiendo de utilizar diferentes dosis y múltiples nutrientes para valorar que puedan tener un efecto positivo. Dado que posiblemente un nutriente aislado no sea suficiente para poder justificar su eficacia estadística, ciertos patrones de alimentación como la dieta asiática (142) o la DiMed (143), han sido estudiados dado que pueden asociarse con un menor riesgo de incidencia frente a la demencia. Debido a que vivimos en una región Mediterránea, en nuestra sociedad la dieta más próxima y la más estudiada es la DiMed.

2.4. La dieta Mediterránea

La DiMed ha sido reconocida como el tradicional patrón de alimentación típico de los países del área mediterránea, a pesar de que en cada región existen distintos rasgos alimenticios característicos de las diferentes áreas que componen el mediterráneo (144). Además, es reconocida como una de las dietas más saludables, variada (se come alimentos de todos los grupos: verduras, legumbres, carne, pescado, cereales, lácteos, fruta, frutos secos, etc.), moderada (no tiene excesos ni carencias) y equilibrada (se cubren las necesidades calóricas del organismo y aporta los nutrientes necesarios) y se caracteriza por el alto consumo de aceite de oliva (145). Así pues, dicha dieta es conocida y valorada por todo el mundo ya que es considerada una dieta que aporta ciertos beneficios sobre la salud y puede actuar como factor protector en las enfermedades cardiovasculares (146,147), dado que ayuda en la regulación de la insulina (148), puesto que las dietas ricas en carbohidratos refinados y las grasas saturadas aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, procesos inflamatorios y resistencia a la insulina, influyendo así a la pérdida neuronal y a un envejecimiento cerebral acelerado (149). Así pues la DiMed también actúa como factor protector en algunos tipos de cáncer (150), ciertas enfermedades neurodegenerativas e incluso puede ser un factor protector en el proceso de envejecimiento (151).

A pesar de que no se conoce la existencia de un tratamiento efectivo para el deterioro cognitivo o la demencia, se cree que las intervenciones nutricionales pueden influir en el rendimiento cognitivo de las personas de edad avanzada (152). Por esto es importante adquirir y seguir una dieta saludable como podría ser el caso de la DiMed. Martínez-Lapiscina et al. (153) en un estudio demostraron diferencias significativas en la valoración cognitiva después de cambiar los hábitos nutricionales de la población anciana a una dieta más saludable. Aquellas personas que consumieron DiMed complementada con aceite de oliva extra virgen y frutos secos durante seis años y medio, tenían mejor estado cognitivo, en comparación con el grupo de personas que consumieron una dieta baja en grasas. Además, una revisión sistemática realizada por Petersson y Philippou (154) concluyó que la adherencia a una DiMed estaba asociada a un mejor rendimiento cognitivo. Asimismo, en personas de mediana edad cognitivamente sanas se ha demostrado que una mayor adherencia a la DiMed proporciona de 1,5 a 3,5 años de protección frente al envejecimiento cerebral y la EA, lo que indica que la dieta y en concreto la DiMed puede influir en la progresión de la demencia y la EA (155).

A pesar de conocer los efectos tan beneficiosos que tiene la DiMed, los estudios epidemiológicos de base poblacional constatan que en las últimas décadas la dieta de la población española se está deteriorando y alejando progresivamente del patrón de DiMed, debido a los cambios sociales y ocupacionales a medida que la gente se desplaza y disfruta de cocinas más variadas (156). Estas dificultades son mayores en los pacientes con EA, ya que les resulta difícil preparar sus propias comidas. Estos cambios en la dieta contribuyen al preocupante déficit de ciertos nutrientes claves para la estructura y la función cerebral como los ácidos grasos omega-3 (157), el ácido fólico, los carotenoides o la vitamina E (158–160).

La DiMed, puesto que es una dieta equilibrada, se caracteriza por el bajo consumo o consumo moderado de alimentos de origen animal (carne, pescado, productos lácteos). Un estudio realizado por Titova, et al. (161) en personas cognitivamente sanas observó que los sujetos con mejor rendimiento cognitivo consumían carne y productos cárnicos en menor cantidad. En los países occidentales, se puede afirmar que una dieta con bajo consumo o consumo moderado de leche y productos lácteos reduce el riesgo de demencia (162), por el contrario, en la población japonesa, los productos lácteos parece ser que tienen una influencia diferente sobre el riesgo de padecer demencia si los comparamos con la población occidental, dado que un estudio demostró que una mayor ingesta de productos lácteos, disminuía la incidencia de padecer demencia, EA y demencia vascular (163). Estos hallazgos contradictorios en cuanto al consumo de lácteos y el riesgo de demencia entre estas dos regiones, probablemente se deban a que el consumo de productos lácteos es menor en Japón que en los países occidentales por un porcentaje mucho mayor de intolerancia a la lactosa (164).

Dado que en la EA aparece daño oxidativo e inflamación, una adhesión a la DiMed podría reducir el riesgo de padecer dicha enfermedad (165), ya que contiene propiedades antioxidantes procedentes del aceite, vino (fuente de polifenoles), frutas, verduras (fuentes de vitaminas C, E y carotenoides) y frutos secos. Estos ayudan a disminuir el estrés oxidativo que experimenta el cerebro en el proceso de envejecimiento, consiguiendo así una mejor función cognitiva. Asimismo, la adhesión a la DiMed puede afectar no sólo al riesgo de EA, sino también al curso posterior de la enfermedad, puesto que una mayor adherencia a la DiMed se asocia con menor mortalidad en la EA (88). A pesar de estos beneficios, los dos principales estudios realizados para valorar el efecto protector de la DiMed en el desarrollo de la EA han mostrado resultados contradictorios, siendo positivo en el estudio WHICAP (89), en el que se observó que un mejor cumplimiento de la DiMed se asoció con un menor riesgo

de DCL y menor riesgo de desarrollar EA después del DCL. En cambio este efecto protector de la DiMed fue negativo en el Three-City Study (145), ya que los resultados obtenidos no encontraron asociación significativa entre la DiMed con el riesgo de demencia y EA.

Existen otros estudios con resultados contradictorios como el realizado por Gardener et al. (166) en la población australiana donde observó que los ancianos diagnosticados de EA presentaban menor adhesión a la DiMed, comparado con el grupo control. De forma similar, otro estudio realizado en Grecia, demostró que aquellos pacientes con demencia presentaban un nivel más bajo de adherencia a la DiMed en comparación con los que no tenían demencia, ya que los individuos con demencia consumían menor cantidad de frutas, verduras y pescado en comparación con los individuos sin demencia (167). Sin embargo, una revisión sistemática realizada por Solfrizzi et al. (168) describe como algunos estudios observacionales longitudinales han mostrado resultados contradictorios en cuanto al consumo de pescado y la función cognitiva; algunos de estos estudios han demostrado asociación positiva (169–172), mientras que otros no han encontrado ninguna asociación entre el consumo de pescado y la función cognitiva (173). Por otro lado, estudios prospectivos de cohortes (174–177) han encontrado un menor riesgo de demencia en aquellos sujetos que consumían más pescado. A pesar de estos resultados contradictorios, la ingesta de ácidos grasos y el consumo de pescado podrían influir en el riesgo de demencia y EA (178). Otro estudio realizado en Grecia (179) demuestra que los hombres con mayor adherencia a la DiMed tienen menor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con las mujeres. Una revisión sistemática realizada por Lourida et al. (180), obtuvo que una mayor adherencia a la DiMed, se asoció con mejor función cognitiva, menores tasas de deterioro cognitivo y menor riesgo de padecer EA. Otra revisión sistemática (181), afirma que la DiMed podría desempeñar un papel importante en la salud cognitiva y el riesgo de tener EA y demencia. Asimismo, algunos meta-análisis sugieren que una mejor adherencia a una DiMed se asocia con menor deterioro cognitivo, demencia o EA (162,182,183) e incluso disminuye el riesgo de progresión de DCL a EA (89). A pesar de los hallazgos sobre los beneficios de la DiMed, otros estudios, en cambio, no han observado diferencias significativas entre el rendimiento cognitivo y el cumplimiento de la DiMed (184–186). Además en pacientes sin deterioro cognitivo no está del todo claro si la adherencia a la DiMed es capaz de disminuir o retrasar el riesgo de aparición de la EA (145,187).

Posiblemente las diferencias en los resultados de los diferentes estudios están en relación a las diferencias en su diseño y en los objetivos que se han planteado en cada uno de ellos.

Justificación

3. Justificación

La demencia es uno de los síndromes clásicamente asociados al envejecimiento de forma directa; cada tres segundos se diagnostica un nuevo caso de demencia en todo el mundo y estas cifras se agravarán en un futuro, ya que se estima que en los próximos 30 o 40 años el número de personas afectadas por esta enfermedad tenderá a triplicarse.

El hecho de conocer que la EA es una de las demencias más frecuentes en nuestro país y la cuarta causa de defunción en todo el mundo (188), además de ser una de las enfermedades más temidas por la población española después del cáncer (189), ha sido una de las razones por las cuales se planteó llevar a cabo esta investigación, para conocer más sobre ella y ver qué aspectos pueden ser mejorables desde el punto de vista de los cuidados de enfermería.

Por otro lado, cabe destacar que los pacientes que padecen EA, además de presentar síntomas neuropsicológicos, también presentan problemas de otro tipo, entre los que se destacan los alimenticios como uno de los problemas más comunes en este tipo de enfermos (190,191).

Existe consenso a la hora de afirmar que los déficits nutricionales e incluso los excesos nutricionales están asociados a la EA pero aún no se sabe con exactitud su repercusión sobre el pronóstico de los pacientes, ni si se trata de una relación uni o bidireccional, de hecho no se conocen aún ni la implicaciones que podría tener sobre los pacientes mejorar estas alteraciones alimentarias (105,192,193).

Ante la ausencia de tratamientos curativos frente a la EA, todas aquellas medidas que ayuden a enlentecer el curso de la enfermedad, a conocer los factores que pueden influir en su evolución o en sus consecuencias e implicaciones, son de suma importancia y ayudan a poder garantizar unos buenos cuidados en estos pacientes, ya que se conoce que una vez diagnosticada la enfermedad la esperanza de vida media se cifra entre 3-9 años -incluso algunos enfermos pueden llegar a vivir hasta 20 años (194–202)-, es por ello que se debe de tener en cuenta todos aquellos factores que puedan ayudar a conseguir una mejor calidad de vida en estos pacientes y en sus cuidadores.

El presente proyecto pretende evaluar la presencia de alteraciones nutricionales en las distintas fases de la enfermedad y estudiar las posibles relaciones con los síntomas cognitivos, conductuales y con los hábitos alimentarios de los pacientes; para

finalmente, observar al cabo de un año la evolución nutricional, la situación cognitiva, conductual y funcional de la muestra de pacientes estudiados.

Los resultados de este estudio deberían ser el punto de partida para posteriores estudios de intervención que diseñen posibles estrategias de prevención o de diagnóstico precoz de estas alteraciones nutricionales y evaluar así su impacto sobre la evolución y calidad de vida de los pacientes con EA.

Hipótesis

4. Hipótesis

1. Los pacientes con EA presentan malnutrición o riesgo de malnutrición en un porcentaje elevado y este peor estado nutricional se correlaciona con la situación cognitiva, conductual o funcional de los pacientes, con sus hábitos alimentarios o con el grado de sobrecarga del cuidador.
2. El estado nutricional empeora al cabo de un año en pacientes con EA en relación con la situación cognitiva, la conductual y/o la funcional.

Objetivos

5. Objetivos

5.1. Objetivo principal:

- Valorar la situación nutricional, cognitiva, conductual y funcional de los pacientes con diagnóstico de EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida.
- Determinar si existe relación entre el estado nutricional de los pacientes con diagnóstico de EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida y su situación cognitiva, conductual y funcional y el nivel de sobrecarga de los cuidadores.

5.2. Objetivos específicos:

- Evaluar el nivel de deterioro cognitivo, el estado funcional y las alteraciones conductuales de los pacientes, así como conocer el grado de sobrecarga de los cuidadores en los diferentes estadios funcionales de los pacientes con EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida.
- Conocer el estado nutricional de la población con EA mayor de 65 años de la región sanitaria de Lleida.
- Describir las características de la dieta de los pacientes con EA y analizar si existe relación entre la ingesta de distintos grupos alimentarios con: el deterioro cognitivo, el estado funcional, las alteraciones conductuales y el grado de sobrecarga de los cuidadores.
- Conocer la evolución del estado nutricional, funcional, cognitivo, conductual y el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida tras un año de seguimiento.
- Analizar, desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud, la situación de malnutrición del paciente diagnosticado de EA mayor de 65 años en la región sanitaria de Lleida.
- Conocer el grado del cumplimiento de la DiMed de los pacientes con EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida.
- Analizar si la adhesión a la DiMed se correlaciona con el estado nutricional, la función cognitiva, conductual, funcional y con el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA.

Material y métodos

6. Material y métodos

En el siguiente apartado se describe la metodología utilizada en el presente estudio con la finalidad de dar respuesta a los objetivos planteados.

6.1. Tipo de estudio

Para dar respuesta a los objetivos de esta investigación se diseña un estudio observacional descriptivo prospectivo en pacientes mayores de 65 años que acuden a la UTC del HUSM, con diagnóstico de EA (GDS 3-6) de más de 6 meses de evolución, según los criterios de McKhann (28).

Todos los pacientes del estudio habían sido sometidos a una evaluación neuropsicológica previa y a una técnica de neuroimagen estructural -tomografía computarizada y/o a una resonancia magnética- a discreción del especialista (neurólogo o geriatra) responsable del paciente.

El reclutamiento se efectuó de forma consecutiva y al cabo de un año de la valoración basal, se realizó una revaloración de estos pacientes para objetivar su evolución.

6.2. Sujetos de estudio

6.2.1. Criterios de reclutamiento:

- El paciente y cuidador principal firman el consentimiento informado para su participación en el estudio.
- El cuidador tiene que estar capacitado para completar los registros requeridos.

6.2.2. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de EA con GDS 3-6 según los criterios de McKhann (28) que acuden a la UTC del HUSM.

6.2.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades crónicas complejas que puedan contribuir, de acuerdo con la literatura consultada (203–206), a la alteración del estado nutricional independientemente de la EA: insuficiencia renal en tratamiento con diálisis, insuficiencia cardíaca severa, cáncer en estadios avanzados.
- Se excluyeron los pacientes que se encontraban en el estadio siete del GDS, ya que rara vez asisten a las consultas ambulatorias.

- Pacientes con limitaciones sensoriales (visuales o auditivas) que puedan condicionar los resultados de las exploraciones cognitivas.
- Pacientes institucionalizados o que carezcan de un informador fiable sobre los hábitos alimentarios del paciente.
- Pacientes que presenten otras patologías que puedan ocasionar demencia a parte de la EA como demencia asociada a Parkinson, hidrocefalia normotensiva, etc.
- Paciente y tutor o representante legal con dificultad o incapacidad para entender los cuestionarios de salud formulados en castellano.
- Pacientes a los que no sea posible llevar a cabo correctamente las medidas antropométricas por problemas físicos o de movilidad.
- Pacientes en tratamiento con suplementos alimentarios de cualquier tipo.

6.3. Variables

Para el presente estudio se estudiaron variables relacionadas directamente con los pacientes: socio-demográficas, cognitivas, funcionales, conductuales, antropométricas, nutricionales así como el grado de sobrecarga del cuidador, el nivel de renta de los pacientes y de su cuidador principal y los hábitos alimentarios de los pacientes.

A continuación se detallan la totalidad de las variables del estudio según el grupo al que pertenezcan, entre paréntesis se expresan los valores en los que se pueden categorizar cada una de ellas:

6.3.1. Variables socio-demográficas:

Estas variables proporcionan información muy útil sobre el individuo. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron las siguientes:

- **Variables explicativas o del paciente:**
 - **Género** (hombre/mujer).
 - **Edad** (expresada en años cumplidos).
 - **Edad de escolarización** (expresada en años que acudieron al colegio).
 - **Nivel de escolarización:** Se reflejó el nivel máximo de estudios finalizados de forma completa. (Se valoró: analfabeto, analfabeto funcional, estudios primarios, bachillerato, estudios superiores, otros):
 - *Analfabeto:* No sabe leer ni escribir.
 - *Analfabeto funcional:* Sabe leer y escribir, pero no ha ido al colegio.

- *Estudios primarios*: Escolarización a partir de los 6 años hasta los 14 años.
 - *Bachillerato*: Estudios de los 14 a los 17 años.
 - *Estudios Superiores*: Ha obtenido carrera universitaria.
 - *Otros*: Especificar que otros estudios tiene.
- **Antecedentes familiares de deterioro cognitivo**: Se consideraron familiares con primer y segundo grado de parentesco:
 - *Alzheimer en mayores de 65 años* (Se valoró: Sí/No).
 - *Alzheimer en menores de 65 años* (Se valoró: Sí/No).
 - *Demencia fronto-temporal* (Se valoró: Sí/No).
- **Hábito tabáquico**: Esta variable tomó 3 categorías (207–209). (Se valoró de la siguiente manera: no fumador, fumador, ex fumador. En caso de ser fumador también se valoró el número de cigarrillos que fumaba al día):
 - *Fumador*: Se consideró fumador aquella persona que fumaba 10 o más cigarrillos al día.
 - *Ex fumador*: El sujeto dejó de fumar al menos 1 año antes de la inclusión en el estudio.
 - *No fumador*: Se consideró no fumador aquella persona que no fumaba en el momento actual y nunca había fumado o fumaba menos de 10 cigarrillos al día.
- **Tiempo de evolución de los síntomas**: Se valoró el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento actual. (Expresado en meses).
- **Fecha de diagnóstico de la enfermedad** (expresado en mes y año).
- **Antecedentes personales**:
 - *Hipertensión arterial (HTA)*: Se consideró paciente hipertenso todo aquel que estaba diagnosticado como tal o bien tomaba medicamentos antihipertensivos (210). (Se valoró: Sí/No).
 - *Diabetes Mellitus (DM)*: Se consideró paciente con diabetes, todo aquel que estaba diagnosticado como tal o bien tomaba medicación para tratar dicha enfermedad. (Se valoró: Sí/No).
 - *Hipercolesterolemia*: Se determinó midiendo el colesterol total mediante analítica sanguínea y preguntando al paciente si estaba diagnosticado como tal o bien era tratado con hipolipemiantes (211). (Se valoró: Sí/No).
 - *Accidente cerebro-vascular (ACV)*: Se determinó preguntando al paciente o al familiar responsable si el paciente había padecido algún ACV o bien si constaba en la historia clínica (Se valoró: Sí/No).

- *Hipotiroidismo*: Se consideró paciente con hipotiroidismo si estaba diagnosticado como tal o bien tomaba terapia sustitutiva para la tiroides. (Se valoró: Sí/No).
- *Enolismo*: Se consideró que el paciente presentaba criterios de enolismo si realizaba una ingesta de bebidas alcohólicas superior a los 20-30 gramos diarios. (212). (Se valoró: Sí/No)
- *Síndrome depresivo*: Se valoró según informe del neurólogo y se consideró paciente con depresión todo aquel que estaba diagnosticado como tal o bien tomaba fármacos antidepresivos. (Se valoró: Sí/No).

6.3.2. Variables cognitivas:

Dentro de las características clínicas de la EA, la alteración cognitiva acaba afectando funciones específicas, por esta razón fué necesario un reconocimiento que evaluara de forma fiable y ágil el lenguaje, la orientación, atención, función ejecutiva, praxis visuoespaciales, el cálculo y la memoria. Para realizar dicha valoración se utilizó el MMSE.

- **El Mini-Examen del Estado Mental (MMSE)** (Anexo 13.1): la traducción del test original de Folstein et al. (1975) (213) fue realizado por Blesa et al. (2001) y la validación se realizó en pacientes con EA (214). Esta escala tiene una alta sensibilidad (87%) y especificidad (82%) (213) y se utiliza como método de cribaje para el diagnóstico de deterioro cognitivo. Consta de 10 ítems:
 - Orientación temporal (Puntuación máxima 5 puntos).
 - Orientación espacial (Puntuación máxima 5 puntos).
 - Recuerdo inmediato de 3 palabras (Puntuación máxima 3 puntos).
 - Atención o cálculo (deletreo en inversa o resta secuencial) (Puntuación máxima 5 puntos).
 - Recuerdo diferido de las tres palabras (Puntuación máxima 3 puntos).
 - Lenguaje (Nominación de 2 objetos, repetición de una frase). (Puntuación máxima 3 puntos).
 - Funciones ejecutivas (comprensión y ejecución de una orden verbal que requiere planificación). (Puntuación máxima 3 puntos).
 - Lectura de una frase y ejecución de la orden. (Puntuación máxima 1 punto).
 - Escritura de una frase. (Puntuación máxima 1 punto).
 - Praxis visual constructiva. Dibujar dos pentágonos que tienen una zona de intersección. (Puntuación máxima 1 punto).

Las puntuaciones obtenidas son sumadas, obteniendo un máximo de 30 puntos. El punto de corte que ha conseguido mayor rendimiento para diferenciar entre demencia y buen rendimiento cognitivo es el de 24 tal y como especifica una revisión sistemática en el que el punto de corte de 24 puntos obtuvo una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% (215). Este punto de corte es el recomendado para la población mayor de 65 años (213,216).

Para clasificar la gravedad del deterioro cognitivo se utilizaron los siguientes tres niveles de corte basada en la clasificación de Tombaugh et al.(217) y Martínez Lage y Berthier Torres (218):

- 24 puntos o más: sin deterioro
- 18-23: deterioro cognitivo leve-moderado
- Menos de 18 puntos: deterioro cognitivo severo.

6.3.3. Variables funcionales:

Para conocer el estado funcional se determinó:

- **La Escala de Deterioro Global (GDS)** desarrollada por Reisberg et al. (1982) (219) (Anexo 13.2). Esta escala además de facilitar información sobre el estado funcional también se utilizó como método para incluir o excluir los sujetos de estudio. Los GDS 1 y 2 no se incluyeron en el estudio, dado que un paciente con GDS 1 indica que el déficit cognitivo es inexistente y en el caso de GDS 2 hay solo quejas subjetivas de memoria, por lo tanto se consideran etapas previas a la demencia.

Se establece siete estadios posibles con diferentes sub-estadios (219) :

- GDS-1 (Ausencia de alteración cognitiva).
- GDS-2 (Quejas subjetivas de memoria).
- GDS-3 (Defecto cognitivo leve).
- GDS-4 (Defecto cognitivo moderado).
- GDS-5 (Defecto cognitivo moderado-grave).
- GDS-6 (Defecto cognitivo grave):
 - a) Dificultad para vestirse.
 - b) Dificultad para bañarse solo.
 - c) Dificultad para lavarse y arreglarse solo.
 - d) Disminución de la continencia urinaria.
 - e) Disminución de la continencia fecal.
- GDS-7 (Defecto cognitivo muy grave):

- a) Capacidad de habla limitada aproximadamente a 6 palabras.
- b) Capacidad de habla a una única palabra.
- c) Pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda.
- d) Pérdida de la capacidad para levantarse y sentarse sin ayuda.
- e) Pérdida de la capacidad para sonreír.
- f) Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida.

6.3.4. Variables conductuales:

Para una correcta valoración de la conducta se utilizó el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI). Se trata de un instrumento estructurado y validado para el estudio de síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia (220,221).

- **El Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)** (Anexo 13.3): Este inventario es una entrevista estructurada para obtener información a través de un cuidador del paciente para valorar la frecuencia y la gravedad de las alteraciones psicológicas ocurridas en el último mes.

Se valoran diez aspectos: delirios, alucinaciones, depresión/disforia, ansiedad, euforia, agresividad, apatía/indiferencia, labilidad/irritabilidad, desinhibición y conducta motora anómala. La puntuación de cada escala se obtiene del producto del valor de la frecuencia del síntoma (0 a 4) por su gravedad (1 a 3). La puntuación mínima de cada escala es 0; la puntuación máxima total es 120. Un valor total en la escala NPI ≥ 4 o en alguna de sus sub-escalas se considera como diagnóstico de la presencia de alteraciones psicológicas y conductuales.

6.3.5. Variables antropométricas:

Entre las variables antropométricas se tuvieron en cuenta aquellas que la literatura destaca su relación con el estado nutricional de las personas (222–226):

- **La altura** (expresada en centímetros). Se midió al paciente con un tallímetro, con los zapatos puestos (debido que algunos pacientes presentan dificultades para sacárselos) con los talones en contacto con el plano vertical del tallímetro.
- **El peso actual** (expresado en kilogramos). Se utilizó una báscula. Se pesó al paciente vestido, con zapatos y sin chaqueta.
- **El índice de masa corporal (IMC):** Variable calculada a partir de la fórmula: $IMC = \text{peso} / (\text{talla})^2$ en kg/m^2 .
- **La circunferencia abdominal (CA)** (expresada en centímetros). Para hacer la medición se utilizó una cinta métrica (Holtain) con una precisión de 0,5 cm. Se

midió desde el punto inmediato del borde superior de la cresta ilíaca, con el paciente de pie.

- **La circunferencia de la parte superior del brazo (CB)** (expresada en centímetros). Para hacer la medición se utilizó una cinta métrica (Holtain) con una precisión de 0,5 cm. Se le pidió al paciente que doblara el codo hasta formar un ángulo de 90° con el antebrazo. A continuación, se calculó y señaló el punto medio entre la distancia del acromion y el olecranon del codo. Por último con el brazo extendido al lado del cuerpo se rodeó con la cinta métrica el punto señalado, sin comprimir.
- **La circunferencia de la pantorrilla** (expresada en centímetros). Se midió con una cinta métrica, con el paciente de pie, sin la pierna flexionada y de espaldas al evaluador. Se colocó la cinta en la zona más pronunciada de la pantorrilla. La lectura se hizo donde la cinta métrica se superponía sobre sí misma y en la cara lateral de la pierna.
- **El pliegue cutáneo del tríceps (PC)** (expresado en milímetros). Para llevar a cabo la medición, se utilizó un plicómetro. Se localizó en el punto medio del acromion y el olécranon, mientras el brazo formaba un ángulo recto, este se midió verticalmente y paralelo a la línea axial de la parte superior del brazo, concretamente a la altura del músculo del tríceps. Se midió por triplicado para asegurar la precisión, debido que se producen errores intra-observacionales y se estableció como resultado válido la media de las tres valoraciones.

6.3.6. Variables nutricionales:

En el presente estudio, para la evaluación del estado nutricional se utilizaron: la escala MNA, el CFCA corto, además de las medidas antropométricas citadas anteriormente y que nos proporcionan información sobre el estado nutricional del sujeto como: el peso, la altura, IMC, la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la parte superior del brazo, la circunferencia de la pantorrilla y el pliegue del tríceps. También se tuvo en cuenta el grado de adhesión a la DiMed de los pacientes, mediante la MDS.

- **La escala Mini Nutritional Assessment (MNA)** (Anexo 13.4): esta escala fue validada por Guigoz et al., en 1994 (227). La versión original consta de 18 preguntas, divididas en cuatro áreas nutricionales, incluyendo medidas antropométricas (IMC, CB, circunferencia de la pantorrilla y pérdida de peso), una valoración global (seis cuestiones relacionadas con el estilo de vida, la medicación y el estado físico y mental), una valoración dietética (seis cuestiones relacionadas con el aporte dietético diario, problemas de ingesta y

una valoración subjetiva), una cuestión sobre autopercepción de la suficiencia de la ingesta y una sobre autovaloración de su estado de salud. La puntuación máxima es de 30 puntos. Permite clasificar al sujeto en diferentes estadios: Malnutrición, Riesgo potencial de malnutrición, Estado nutricional satisfactorio).

- Una puntuación inferior a 17 puntos se relaciona con malnutrición.
- Una puntuación entre 17 y 23,5 indica riesgo potencial de malnutrición.
- Una puntuación de 24 puntos o superior se relaciona con un estado nutricional satisfactorio.

La sensibilidad del MNA es del 96%, la especificidad del 98% y el valor predictivo positivo para predecir riesgo de malnutrición es del 97% (227).

- **El Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario (CFCA) corto** (Anexo 13.5). Consta de 45 ítems, donde se les preguntaba a los pacientes sobre el número de veces a la semana o al mes que habitualmente consumían determinados alimentos. Este cuestionario está validado al español por Trinidad et al. (2008) (228).

También se tuvo en cuenta en qué circunstancias comía el paciente (come acompañado: Sí/No), si tenía dificultad para masticar (Sí/No) si necesitaba ayuda para comer (Sí/No/A veces) y si preparaba las comidas (Sí/No/A veces). Dado que en las diferentes etapas de la enfermedad los hábitos alimentarios, el estado funcional y las capacidades cognitivas y conductuales se ven alteradas; se creyó conveniente valorar estos aspectos, ya que no estaban incluidos en los cuestionarios mencionados y se pensó que podían influir en el riesgo de malnutrición (123,191).

- **Mediterranean Diet Score (MDS)**. Esta escala fue elaborada por Trichopoulou et al. y revisada por Hu et al. que incluyeron la ingesta de pescado (150,229,230). Esta escala valora si existe una adhesión a la DiMed baja, moderada o alta:
 - Adhesión Baja DiMed (0-3 puntos)
 - Adhesión Moderada DiMed (4-5 puntos)
 - Adhesión Alta DiMed (6-8 puntos)

Se tuvieron en cuenta los g/día de 8 grupos de alimentos (vegetales, fruta-frutos secos, lácteos, cereales, legumbres, carne, pescado, alcohol), si se consumían más gramos por encima de la media recomendada de: vegetales, fruta-frutos secos, cereales, legumbres, carne, pescado y alcohol según la media recomendada se le dio un valor de 1 y si era por debajo de la media se les daba un

valor de 0. Hay dos grupos de alimentos; la carne y los lácteos, que se consideraron alimentos perjudiciales, si consumía menor cantidad de la media recomendada se les daba un valor de 1 y si sobrepasaba la media el valor era de 0 (150,230).

6.3.7. Grado de sobrecarga del cuidador:

Uno de los instrumentos más utilizados para valorar el nivel de sobrecarga del cuidador es la escala del Zarit (Anexo 13.6). Esta escala es de gran ayuda para conocer cuál es grado de sobrecarga que padecen los cuidadores de los pacientes con EA.

- **La “Escala de sobrecarga del cuidador de Zarit” (EZ)** (231), ha sido la más utilizada a nivel internacional, además de ser validada en diversos idiomas incluyendo el español por Izal y Montoro (1994) (232). EZ consta de 22 preguntas tipo Likert de 5 opciones (1-5 puntos), cuyos resultados se suman en una puntuación total (22-110 puntos). Este resultado clasifica al cuidador en:
 - “ausencia de sobrecarga” (≤ 46)
 - “sobrecarga leve” (47-55)
 - “sobrecarga intensa” (≥ 56)

6.3.8. Nivel de renta mensual del paciente y del cuidador principal:

Para evaluar si los condicionantes sociales influyen en el nivel nutricional de los pacientes, se tuvo en cuenta el nivel de renta tanto de los propios pacientes, como de los cuidadores principales. Estos datos se determinaron preguntando al paciente y al cuidador si el nivel de ingresos mensuales era:

- Menos de 600 euros
- Entre 600-1000 euros
- Entre 1000-1600 euros
- Más de 1600 euros

6.4. Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calculó aceptando un error máximo del 10% y un intervalo del 95%. Se estimó una prevalencia de riesgo de desnutrición del 32,5% resultante del valor medio de la prevalencia de los estudios consultados (87,233,234).

Para conocer el número de sujetos que se necesitaba para realizar el estudio, se utilizó la fórmula para estimar la proporción:

$$n = \frac{Z^2 \alpha \cdot p_o \cdot q_o}{d^2}$$
$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,325 \cdot 0,675}{0,01^2} = 84 \text{ pacientes}$$

n. Número de individuos necesarios.

Z²α. Es el valor de Z correspondiente al riesgo α. (Zα= 1,96). Con un nivel de confianza del 96% (α= 0,04; Zα= 1,96).

p_o. Es el valor de la prevalencia según bibliografía.

q_o. Es el valor de: (1-α).

d². Es la precisión con que se desea estimar el parámetro (amplitud del intervalo de confianza).

Se calculó que la muestra necesaria para ser representativa de la población estudiada, debía tener un mínimo de 84 pacientes, se aumentó la muestra teniendo en cuenta una proporción de pérdidas del 15%, por lo que finalmente se calculó que eran necesarios un total de 101 pacientes.

6.5. Recogida de datos

El reclutamiento de casos se realizó a partir de pacientes que acudían a la UTC del HUSM dado que es la unidad de referencia para este tipo de pacientes en la región sanitaria de Lleida.

Realizando el reclutamiento de esta forma, en un único centro pero con población de toda la región sanitaria, se aseguró una correcta y uniforme recogida de datos y a la vez, que los resultados del estudio se puedan extrapolar a la población general de la provincia de Lleida.

Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva, siempre y cuando cumplieran con los criterios de Mckhann (28) para el diagnóstico de EA. Cuando terminaban la visita con el especialista, se les preguntaba a los pacientes y a los cuidadores responsables si querían participar en un estudio sobre su enfermedad, de forma totalmente voluntaria. A continuación, la investigadora responsable del proyecto explicaba detalladamente al paciente y al familiar responsable en qué consistía el estudio y se les proporcionaba la hoja de información (anexo 13.7) tanto al paciente, como al cuidador, dado que el paciente, dependiendo del grado de la enfermedad que presentaba no podía decidir por sí mismo la participación o no participación en el estudio. Finalmente, decidían si querían participar en el estudio y procedían a firmar el consentimiento informado (anexo 13.8). Posteriormente, se cumplimentaba el cuaderno de recogida de datos ad hoc (anexo 13.19), la información para cumplimentar este formulario se obtuvo mediante entrevistas personalizadas realizadas por la propia investigadora; a continuación se llevaron a cabo las medidas antropométricas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el período de reclutamiento se efectuó de forma consecutiva y al cabo de un año del reclutamiento, se realizó el proceso de revaloración de cada uno de los participantes en el estudio.

6.6. Análisis Estadístico

Los análisis estadísticos de los datos se realizaron utilizando SPSS para Windows, versión 19, (IBM Corp.; Armonk, NY).

Los resultados de las diferentes variables se expresaron como medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y como porcentajes para las variables cualitativas. La significación estadística de las diferencias entre grupos de las variables cuantitativas se evaluó mediante el test t de Student de comparación de medias, o el no-paramétrico U de Mann-Whitney, según la distribución de las variables y se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson, o el test gamma ordinal para categorías ordenadas, para comparar los porcentajes de las variables cualitativas entre grupos. Se utilizó la correlación bivariada de Spearman para evaluar la existencia de correlaciones entre las variables clínicas, realizando también modelos de regresión lineal entre estas variables, ajustados por sexo y edad. Se elaboró un modelo de regresión logística multivariante para predecir la malnutrición (incluyendo el riesgo de malnutrición) a partir de las escalas disponibles, mediante el método de selección de variables hacia delante de Wald. Los p-valores inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

6.7. Tratamiento de Sesgos

En el presente apartado se relacionan los sesgos habituales de este tipo de estudios y se relacionan las medidas utilizadas para intentar evitar el efecto de los mismos o incluso evitarlos si esto fuera posible en el diseño del estudio.

Para evitar el sesgo de supervivencia; que se caracteriza por incluir solo aquellos pacientes que viven más tiempo, se incluyeron todos los pacientes mayores de 65 años con EA fuese cual fuese el estadio de la enfermedad que presentaran; es decir, se incluyeron tanto los pacientes que se encontraban en fases iniciales como avanzadas de la enfermedad.

Se intentó evitar el sesgo de no respuesta al cuestionario, para evitarlo, los cuestionarios se cumplimentaban mediante entrevista personal con el paciente y el familiar o cuidador principal y de este modo se tenía la seguridad de que los participantes del estudio cumplimentaban correctamente los cuestionarios.

Para evitar el sesgo de confusión, no se incluyeron en el estudio aquellas personas con EA que tuvieran alguna patología que pudiera alterar el estado nutricional como: insuficiencia renal en tratamiento con diálisis, insuficiencia cardíaca severa, cáncer en estadios avanzados. Dado que estas patologías podían distorsionar la asociación entre las distintas variables ocasionando una alteración del estado nutricional de estos pacientes independientemente de si tenían o no la EA y los resultados del estudio se hubieran visto influenciados por este factor.

Se intentó evitar el sesgo de selección, incluyendo a todos los pacientes con EA a los cuales se les pudiera realizar la valoración nutricional y firmaran el correspondiente consentimiento informado además de definir claramente los criterios de inclusión de los sujetos de estudio, dado que este sesgo se produce cuando se eligen a los pacientes que formaran parte del estudio.

El sesgo de abandono, mortalidad, pérdidas diferenciales, seguimiento incompleto de los participantes, tiene lugar cuando se producen pérdidas o abandonos de los sujetos de estudio, por este motivo, para evitar este sesgo, durante la recolección de los datos, se aumentó el tamaño de la muestra frente a la existencia de que en la revaloración se podían perder algunos de los pacientes debido a defunción, institucionalización o problemas de movilidad para acudir a la UTC.

Para intentar evitar el sesgo de medición se excluyeron a los pacientes a los cuales no era posible realizar las medidas antropométricas por problemas de movilidad. Las mediciones realizadas a los pacientes se llevaron a cabo dos veces consecutivas y de

la misma manera, para asegurar que se estaban tomando de forma correcta y así evitar posibles errores de medición.

Para evitar el sesgo de información; que se produce cuando las variables no se han medido por igual y de forma correcta en todos los individuos, se incluyó a los pacientes y representante legal que no tuvieran dificultad o incapacidad para entender los cuestionarios de salud formulados en castellano. La información se recogió de la misma manera en todos los participantes.

Se intentó evitar el sesgo de memoria preguntando los parámetros nutricionales tanto al paciente, como al cuidador principal o al familiar de referencia, dado que existía la posibilidad de olvido y de esta manera se podía conseguir una valoración nutricional lo más precisa posible.

Para evitar el sesgo por falta de sensibilidad de un instrumento, que se caracteriza por no utilizar métodos adecuados en la recolección de los datos, las medidas antropométricas se tomaron siempre de la misma manera a todos los pacientes y utilizando siempre instrumentos validados y calibrados para cada una de las mediciones.

6.8. Consideraciones éticas

En el presente apartado se ponen de manifiesto los aspectos éticos y legales del estudio.

Al inicio del estudio se informó al paciente y al cuidador principal por escrito de la naturaleza y propósitos del estudio mediante la carta de presentación del mismo y se resolvieron las dudas que pudieran surgir (Anexo 13.7).

El paciente y su tutor o representante legal firmaron el consentimiento informado de manera totalmente voluntaria (Anexo 13.8). También se les explicó que el mero hecho de participar en el estudio no suponía ningún riesgo para la salud del paciente y que en caso de necesitar atención sanitaria, seguirían el circuito normal de la UTC.

Los derechos de los pacientes estuvieron en todo momento protegidos dado que el estudio se realizó siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki y el documento de Belmont.

Se solicitó la aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la región sanitaria de Lleida (Anexo 13.10, anexo 13.11).

Se solicitó autorización a la dirección del centro donde se llevó a cabo el estudio, en este caso en la UTC del HUSM (Anexo 13.12).

Una cuestión relevante es la intimidad y evitar la identificación directa de los participantes, es por ello que durante toda la evaluación se identificó a cada sujeto con un código encriptado, de manera que no se pudiera identificar al paciente de forma directa. El archivo de codificaciones se guardó de manera cifrada por el investigador principal en un ordenador privado bajo contraseña. Los datos obtenidos no se han usado con finalidades incompatibles con aquellas para los que fueron recogidos y acordados. Aquellos datos de carácter personal que resultaron inexactos o incompletos fueron rectificadas si era posible o simplemente cancelados con las consecuencias que ello pudiera tener.

Los datos derivados de este estudio se guardarán por la investigadora principal de forma cifrada y bajo contraseña durante un período de quince años. Una vez pasado este período, serán eliminados.

Resultados

7. Resultados

Con el fin de dar respuesta a los objetivos planteados y poder extraer las conclusiones del estudio, en este apartado se presentan los resultados de la muestra. Para un mejor seguimiento de los resultados, estos están estructurados de acuerdo con los objetivos específicos de forma que en la discusión sea más fácil dar respuesta a los objetivos principales mediante la refutación o la confirmación de las hipótesis.

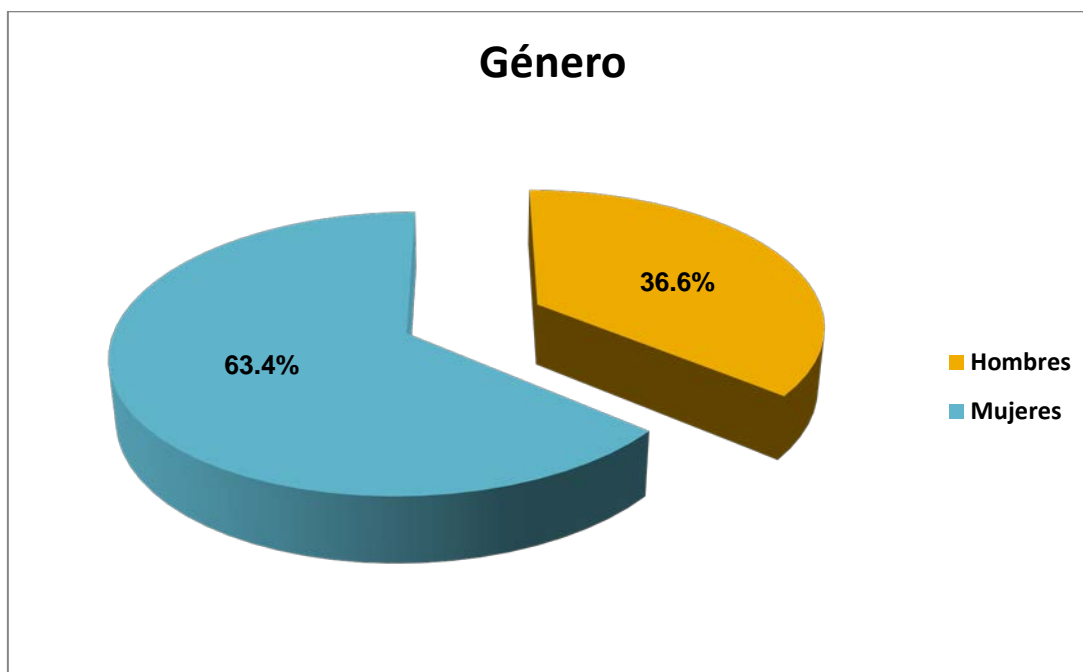
7.1. Datos generales de la muestra

Descripción de las características de la muestra

En la valoración inicial, la muestra total estudiada fue de 101 pacientes, de los cuales 64 fueron mujeres (63,4%) y 37 fueron hombres (36,6%) (Gráfico 1).

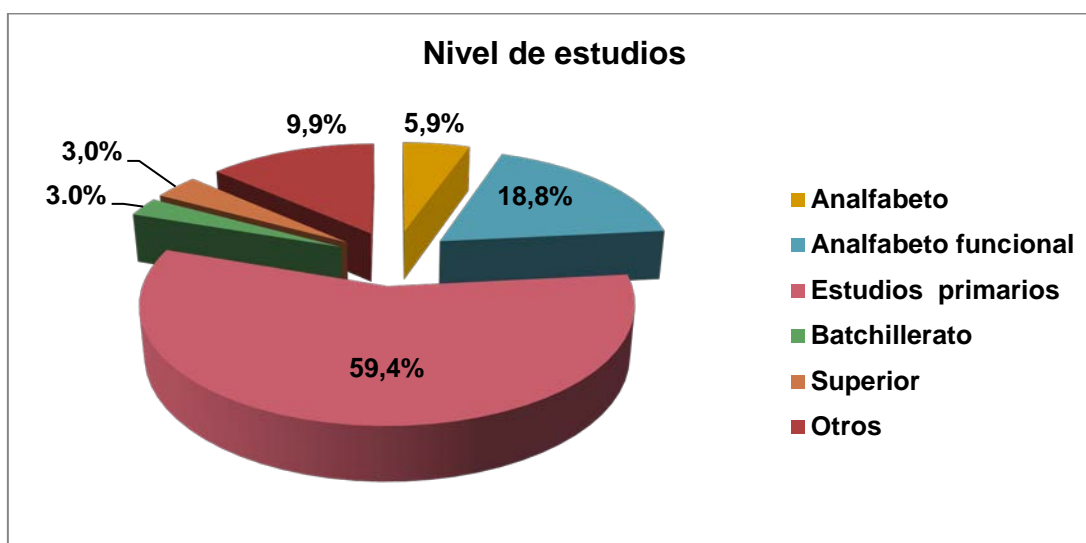
Respecto a la edad de la población de estudio, uno de los criterios de inclusión era ser mayor de 65 años, por lo que la franja de edad estuvo comprendida entre 65 y 92 años, con una mediana de edad de $78,88 \pm 6,12$ años.

Gráfico 1. Distribución del género en la muestra estudiada.



La media de años de escolarización fue de $4,39 \pm 2,38$ años con una mediana de 5 años. El 5,9% de los sujetos eran analfabetos y el 18,8% analfabetos funcionales (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución del nivel de estudios de la muestra estudiada.



En relación a los antecedentes familiares, el 40,6% presentaron antecedentes familiares de EA de primer grado, todos ellos de debut superior a los 65 años. En relación a los antecedentes patológicos, el factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial (56,4%) seguido de la dislipemia (45,5%) y la DM (17,8%). El 34,7% de los pacientes estaban en tratamiento con antidepresivos en el momento de la valoración inicial. El 8,9% de los pacientes había padecido ACV y el 9,9% recibían terapia sustitutiva para el hipotiroidismo. Respecto a los hábitos tóxicos un 4% eran fumadores activos y el 13,9% eran ex fumadores de acuerdo con las especificaciones que se han detallado en el apartado de variables (tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes personales de la población de estudio.

	Género		Total n (%)
	Mujeres	Hombres	
	n (%)	n (%)	
AF de EA>65 ^a	22 (34,4%)	19 (51,4%)	41 (40,6%)
HTA	32 (50%)	25 (67,6%)	57 (56,4%)
DM	10 (15,6%)	8 (21,6%)	18 (17,8%)
Dislipemia	27 (42,2%)	19 (51,4%)	46 (45,5%)
Hipotiroidismo	10 (15,6%)	0 (0%)	10 (9,9%)
ACV	5 (7,8%)	4 (10,8%)	9 (8,9%)
Síndrome depresivo	24 (37,5%)	11 (29,7%)	35 (34,7%)
Hábito tabáquico	1 (1,6%)	3 (8,1%)	4 (4%)

AF de EA: Antecedentes Familiares de Enfermedad de Alzheimer mayores 65 años, HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus, ACV: Accidente Cerebro-Vascular

7.2. Evaluar el nivel de deterioro cognitivo, el estado funcional y las alteraciones conductuales de los pacientes así como el grado de sobrecarga de los cuidadores

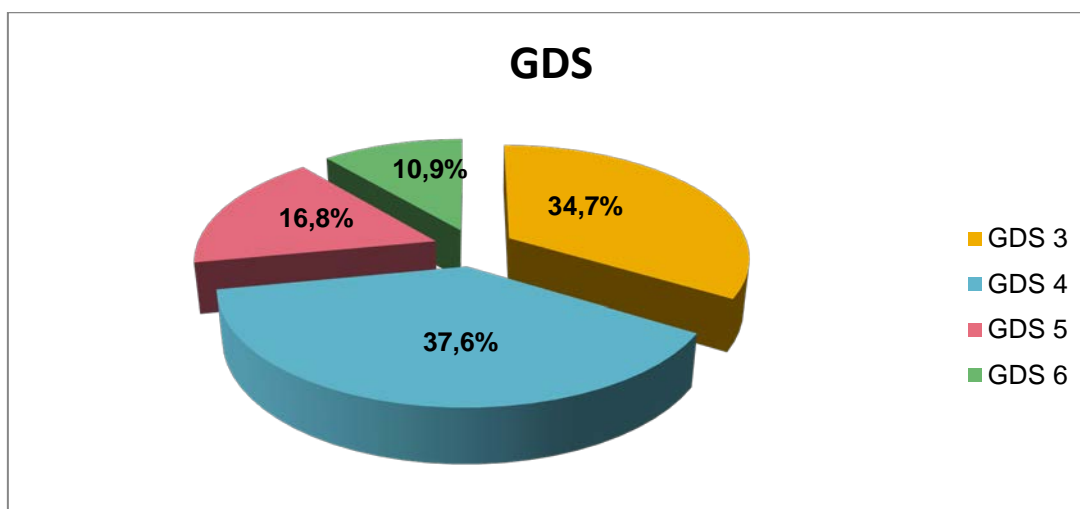
En el siguiente apartado se analizan las características cognitivas, conductuales y funcionales de la población de estudio, así como el grado de sobrecarga del cuidador.

Según las puntuaciones obtenidas en la valoración cognitiva se observa que los pacientes presentaban un MMSE de $18,96 \pm 5,39$ con un rango que oscila entre 28 y 0. Un 32,7% (33 pacientes) presentaban un MMSE <18, un 54,4% (55 pacientes) entre 18-24 puntos, y 12,9% (13 pacientes) presentaron un MMSE >24.

En cuanto al estado conductual se utilizó la escala NPI para su cuantificación. Los pacientes presentaron una media de $12,66 \pm 13,99$. De forma general se considera que un valor total ≥ 4 en la escala NPI es indicativo de la presencia de alteraciones psicológicas y conductuales clínicamente significativas. Encontramos que un 73,3% de los pacientes (74 pacientes) presentaron una puntuación igual o superior a 4. Tal como se observa en la tabla 3, las alteraciones conductuales más frecuentes en la muestra de estudio fueron la apatía, la irritabilidad y la depresión respectivamente.

Respecto a las características funcionales de los pacientes, el 34,7% de los sujetos eran independientes para las AIVD (GDS 3), el 37,6% presentaban una dependencia leve (GDS 4), el 16,8% presentaban un GDS 5 y el 10,9% restante un GDS 6 (gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de la situación funcional según la escala GDS en la valoración inicial de los pacientes estudiados.



Finalmente, la escala de Zarit se utilizó para valorar el grado de sobrecarga del cuidador. La puntuación media de esta escala fue de $47,53 \pm 16,56$, siendo más

elevado el nivel de sobrecarga en hombres que en mujeres pero sin significación estadística (tabla 3). El 50,0% de los cuidadores no tenían sobrecarga, el 20,8% presentaban sobrecarga leve y el 29,2% un nivel de sobrecarga intenso.

Tabla 3. Escalas de valoración utilizadas en el estudio a nivel basal acorde con el género.

	Género			Valor p
	Total	Hombre	Mujer	
	Media-DE	Media-DE	Media-DE	
MMSE	18,96±5,39	18,19±6,12	19,41±4,92	0,210
GDS	4,04±0,98	4,14±0,95	3,98±1,00	0,763
NPI Total	12,66±13,99	11,78±10,32	13,17±15,79	0,192
NPI Delirios	0,96±2,18	1,05±1,90	0,91±2,33	0,845
NPI Alucinaciones	0,92±2,28	0,86±1,99	0,95±2,45	0,715
NPI Agitación	1,09±2,19	1,14±2,39	1,06±2,08	0,862
NPI Depresión	1,71±2,05	0,97±1,38	2,14±2,25	0,014
NPI Ansiedad	1,30±1,90	0,86±1,08	1,55±2,21	0,005
NPI Euforia	0,58±1,49	0,57±1,61	0,59±1,43	0,755
NPI Apatía	1,90±1,92	1,78±1,58	1,97±2,09	0,107
NPI Desinhibición	1,03±1,93	1,35±2,24	0,84±1,72	0,203
NPI Irritabilidad	1,80±2,31	2,05±2,34	1,66±2,30	0,693
NPI Conducta Motora	1,43±2,34	1,24±1,98	1,53±2,54	0,254
Zarit Total	47,53±16,56	50,78±17,43	44,92±15,57	0,595

MMSE: Mini-Examen del Estado Mental, GDS: Escala de Deterioro Global, NPI: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings, DE: Desviación Estándar

En la tabla 4 se presentan las correlaciones entre el estado cognitivo, conductual, funcional y el nivel de sobrecarga de los cuidadores. Se puede observar que todas las correlaciones son significativas según la prueba de correlación Rho de Spearman ($p < 0,05$), es decir, todas estas variables están muy relacionadas entre ellas y todas las correlaciones son positivas a excepción de la escala MMSE que presenta una correlación negativa por el sentido inverso que tienen sus resultados respecto al resto de evaluaciones.

Tabla 4. Correlaciones entre MMSE, GDS, NPI y EZ en el momento de la valoración inicial.

		MMSE	GDS	NPI	Zarit
MMSE	Rho	1,000	-0,725	-0,348	-0,311
	Valor p	-	0,000	0,000	0,008
GDS	Rho	-0,725	1,000	0,354	0,295
	Valor p	0,000	-	0,000	0,012
NPI	Rho	-0,348	0,354	1,000	0,583
	Valor p	0,000	0,000	-	0,000
Zarit	Rho	-0,311	0,295	0,583	1,000
	Valor p	0,008	0,012	0,000	-

Rho= Coeficiente de Spearman

7.3. Estado nutricional de la población con EA mayor de 65 años de la región sanitaria de Lleida

Uno de los objetivos de este trabajo de investigación fue conocer el estado nutricional de los pacientes con EA. Para valorar el estado nutricional se utilizaron distintos cuestionarios y variables antropométricas. En la tabla 5 se presentan los datos relativos de las variables antropométricas de la muestra estudiada en la valoración inicial donde destaca que la media del IMC fue de 27,09±4,00, la media de la CA fue de 98,20±10,659 y la media de peso fue de 68,33±12,43.

Tabla 5. Datos antropométricos recogidos durante la valoración inicial.

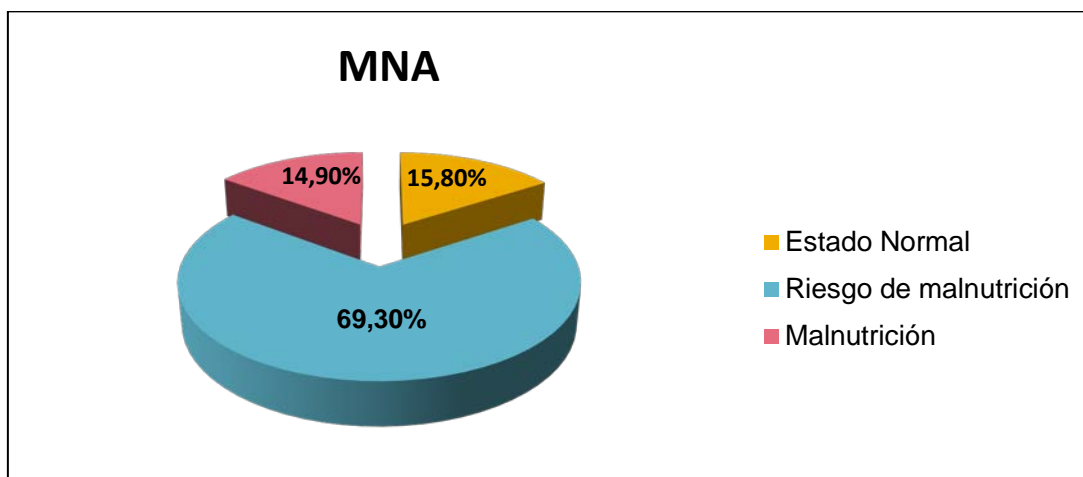
	Media	Mediana	Desv.típica	Percentil 25	Percentil 75
Altura (cm)	158,77	157,6	9,37	152,25	165,5
Peso (kg)	68,33	66,9	12,43	59,5	75,8
IMC (kg/m²)	27,09	26,72	4,00	24,16	29,67
CA (cm)	98,2	98	10,66	91,15	105,76
CB (cm)	29,26	29	3,31	27	31,25
PC (mm)	15,4	16	5,87	10	20

IMC: Índice de massa corporal, CA: Circunferencia abdominal, CB: Circunferencia de la parte superior del brazo, cm: centímetros; kg: quilogramos; kg/m²: quilogramos/metros al cuadrado; mm: milímetros; PC: Pliegue cutáneo, Desv.típica: Desviación típica o estándar

De la población estudiada el 45,5% presentaron sobrepeso (IMC 25-29,9) y el 20,8% obesidad (IMC>30), por lo tanto más de la mitad de los pacientes (66,3%) presentaron un peso por encima de lo normal. Solo un paciente presentó bajo peso (IMC<18,5) el cual presentaba un GDS 6 y el 32,7% restante normo peso (18,5-24,9).

En cuanto a las puntuaciones en la escala MNA, éstas se categorizaron en 3 grupos: estado nutricional normal, riesgo de malnutrición y malnutrición. Se obtuvo que el 69,3% presentaban riesgo de malnutrición y la prevalencia de malnutrición fue del 14,9% (gráfico 4).

Gráfico 4. Distribución del estado nutricional a nivel basal de la población de estudio según la escala MNA.



Por género, no se detectaron diferencias, observándose en ambos casos un elevado riesgo de malnutrición tanto en mujeres (68,8%) como en hombres (70,3%) ($p=0,220$) (tabla 6).

Tabla 6. Estado nutricional por género en la población estudiada a nivel basal.

	MNA			P
	Estado Normal	Riesgo de malnutrición	Malnutrición	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Género				
Hombre	8 (21,6 %)	26 (70,3%)	3 (8,1%)	0,220
Mujer	8 (12,5%)	44 (68,8%)	12 (18,8%)	

Entre los pacientes que presentaban sobrepeso, el 71,7% presentaban riesgo de malnutrición e incluso el 85,7% de los pacientes obesos también estaban en riesgo de malnutrición. Al analizar la relación entre el IMC y el estado nutricional de la población de estudio se obtuvo una correlación entre ambas variables ($r=0,266$; $p=0,008$).

También se analizó si las variables antropométricas de los pacientes estaban relacionadas con el estado cognitivo. Se observó que la correlación de Pearson fue

positiva y significativa en cuanto al IMC ($r=0,196$, $p=0,050$) y el PC ($r=0,241$, $p=0,015$) y el MMSE (tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre las distintas variables antropométricas y la situación cognitiva a nivel basal.

		MMSE
IMC	Correlación de Pearson	0,196
	Sig. (bilateral)	0,050
	N	101
CA	Correlación de Pearson	0,157
	Sig. (bilateral)	0,117
	N	101
CB	Correlación de Pearson	0,192
	Sig. (bilateral)	0,054
	N	101
PC	Correlación de Pearson	0,241
	Sig. (bilateral)	0,015
	N	101

7.4. Describir las características de la dieta de los pacientes con EA y analizar si existe relación con el deterioro cognitivo, el estado funcional, las alteraciones conductuales y el grado de sobrecarga de los cuidadores

Para obtener información sobre la ingesta alimentaria se utilizó el cuestionario CFCA corto para evaluar el consumo de los diferentes grupos de alimentos. De forma general se observó que un 86,1% de los pacientes ingirieron una cantidad inferior a la recomendada de vegetales, un 87,1% de fruta-frutos secos, el 100% de legumbres, cereales un 89,1% y el 95% de pescado; en cambio, casi la mitad de los pacientes (46,5%) ingirieron carne y un 87,1% productos lácteos por encima de la cantidad recomendada (tabla 8).

Tabla 8. Evaluación de las características alimentarias a nivel basal mediante la escala CFCA.

	% menor media			% encima media		
	recomendada			Recomendada		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vegetales	33 (89,2%)	54 (84,4%)	87 (86,1%)	4 (10,8%)	10 (15,6%)	14 (13,9%)
Fruta-Frutos	35 (94,6%)	53 (82,8%)	88 (87,1%)	3 (8,1%)	18 (28,1%)	21 (20,8%)
Lácticos	6 (16,2%)	7 (10,9%)	13 (12,9%)	31 (83,8%)	57 (89,1%)	88 (87,1%)
Cereales	36 (97,3%)	54 (84,4%)	90 (89,1%)	1 (2,7%)	10 (15,6%)	11 (10,9%)
Legumbres	37 (100%)	64 (100%)	101 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Carne	27 (73%)	27 (42,2%)	54 (53,5%)	10 (27%)	37 (57,8%)	47 (46,5%)
Pescado	32 (86,5%)	64 (100%)	96 (95%)	5 (13,5%)	0 (0%)	5
Alcohol	14 (37,8%)	13 (20,3%)	27 (26,7%)	23 (62,2%)	51 (79,7%)	74 (73,3%)

En base a la ingesta alimentaria (en el momento basal), al comparar la ingesta de distintos alimentos con: el deterioro cognitivo, el estado funcional, las alteraciones conductuales y el grado de sobrecarga de los cuidadores, se encontraron algunas correlaciones significativas. Tras excluir los que consumían alcohol en exceso, a más consumo de alcohol, mejor estado cognitivo ($\rho=0,212$, $p=0,033$) y menor grado de GDS ($\rho=-0,200$, $p=0,045$). En relación al consumo de vegetales, cuanto mayor era la ingesta de vegetales, mejor eran las puntuaciones en el MMSE ($\rho=0,240$, $p=0,015$), está correlación también fue positiva en el caso de los cereales pero sin alcanzar significación estadística ($\rho=0,178$, $p=0,075$). Entre la ingesta de fruta-frutos secos y el estado cognitivo existió una correlación negativa, mientras que un menor consumo de carne se correlacionó con un mejor estado conductual (tabla 9).

Tabla 9. Correlaciones entre la ingesta de los diferentes grupos alimentarios en la valoración inicial y el estado cognitivo, funcional, conductual y grado de sobrecarga del cuidador.

		MMSE	GDS	NPI	Zarit
Alcohol	Rho	0,212	-0,200	-0,171	-0,148
	Valor p	0,033	0,045	0,087	0,216
Vegetales	Rho	0,240	-0,117	-0,140	0,056
	Valor p	0,015	0,246	0,162	0,643
Fruta-Frutos secos	Rho	-0,204	0,021	0,027	-0,127
	Valor p	0,040	0,838	0,792	0,289
Legumbres	Rho	0,177	-0,175	-0,168	-0,212
	Valor p	0,077	0,081	0,094	0,074
Cereales	Rho	0,178	0,027	0,007	0,049
	Valor p	0,075	0,789	0,944	0,681
Pescado	Rho	0,089	-0,110	-0,113	0,202
	Valor p	0,376	0,275	0,259	0,089
Lácteos	Rho	0,069	-0,066	0,025	-0,217
	Valor p	0,491	0,511	0,804	0,067
Carne	Rho	0,112	-0,095	-0,235	-0,224
	Valor p	0,264	0,346	0,018	0,058

Rho= Coeficiente de Spearman

Al valorar la correlación entre la ingesta alimentaria de los pacientes con las distintas escalas de valoración (MMSE, GDS, NPI, Zarit) tras haber pasado un año desde la valoración inicial se observó que el consumo de lácteos se correlacionaba con peor estado funcional según el GDS, sin observarse ninguna otra correlación significativa (tabla 10).

Tabla 10. Correlaciones entre la ingesta de los diferentes grupos alimentarios y el estado cognitivo, funcional, conductual y grado de sobrecarga del cuidador tras un año de seguimiento.

		MMSE	GDS	NPI	Zarit
Alcohol	Rho	0,112	-0,176	-0,157	-0,009
	Valor p	0,347	0,137	0,188	0,946
Vegetales	Rho	-0,069	-0,024	0,043	0,145
	Valor p	0,559	0,842	0,720	0,250
Fruta-Frutos secos	Rho	0,157	-0,197	-0,019	-0,131
	Valor p	0,185	0,095	0,871	0,298
Legumbres	Rho	-0,055	-0,017	-0,011	-0,229
	Valor p	0,641	0,887	0,929	0,066
Cereales	Rho	0,052	-0,180	-0,106	0,038
	Valor p	0,662	0,127	0,375	0,765
Pescado	Rho	-0,025	-0,007	0,079	0,294
	Valor p	0,832	0,951	0,507	0,017
Lácteos	Rho	-0,210	0,282	0,227	0,073
	Valor p	0,074	0,016	0,055	0,564
Carne	Rho	-0,161	0,010	-0,022	0,032
	Valor p	0,174	0,936	0,855	0,802

Rho: Correlación Spearman

7.5. Determinar si existe relación entre el estado nutricional, la situación cognitiva, conductual, funcional y el grado de sobrecarga del cuidador (objetivo principal)

Uno de los objetivos principales fue conocer si existía correlación entre el estado nutricional con la función cognitiva, funcional y conductual, así como con el grado de sobrecarga del cuidador. Como se puede observar en la tabla 11, existe una correlación significativa entre el estado nutricional y cada una de las distintas variables ($p < 0,05$).

En este caso, una peor situación nutricional se correlaciona con un peor estado cognitivo, con una peor situación funcional, un incremento de las alteraciones de la conducta y un incremento en la sobrecarga del cuidador.

Tabla 11. Correlación entre el estado nutricional y el MMSE, GDS, Zarit, NPI en el momento de la valoración basal.

		MNA Total
MMSE	Rho	0,318
	Valor p	0,001
GDS	Rho	-0,283
	Valor p	0,004
Zarit	Rho	-0,433
	Valor p	0,000
NPI	Rho	-0,409
	Valor p	0,000

Rho: Coeficiente de Spearman

Para evaluar cómo afectan las variable independientes (GDS, MMSE, NPI, Zarit) sobre la variable dependiente (MNA) se utilizó un modelo lineal (235). En la tabla 12 se muestra la influencia que tiene tanto el estado funcional, el deterioro cognitivo, las alteraciones de la conducta y el grado de sobrecarga del cuidador sobre el estado nutricional evaluado mediante el MNA. Ni la edad y ni el género parecen tener impacto sobre el estado nutricional ($p>0,05$).

Tabla 12. Influencia GDS, MMSE, NPI, Zarit, edad y género sobre MNA Total en el momento de la valoración basal.

	MNATotal ^a	
	t-Student	Valor p
GDS	-3,559	0,001
Edad	-0,150	0,881
Genero=mujer	-1,482	0,141
MMSE	3,929	0,000
Edad	-0,448	0,655
Genero=mujer	-1,682	0,096
NPI	-4,615	0,000
Edad	-1,340	0,183
Genero=mujer	-1,143	0,256
Zarit	-3,796	0,000
Edad	-0,107	0,915
Genero=mujer	-1,506	0,137

a. Variable dependiente

7.6. Conocer la evolución del estado nutricional, funcional, cognitivo, conductual y el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida tras un año de seguimiento.

Los pacientes fueron valorados inicialmente y al cabo de un año se les realizó una revaloración para observar los cambios experimentados durante este período de tiempo. En el momento inicial se valoraron 101 paciente y en la segunda fase de valoración se revaloraron un total de 73 pacientes, produciéndose una pérdida de 28 sujetos, debido a: defunción (10 sujetos), institucionalización (6 sujetos), problemas de movilidad para desplazarse a la unidad (10 sujetos) o por cambio de domicilio (2 sujetos).

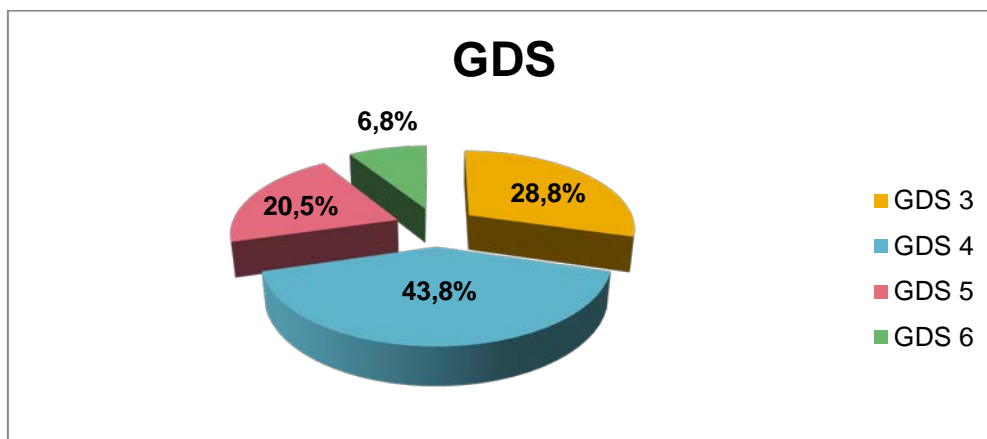
En la tabla 13, se puede observar el porcentaje de pacientes perdidos en la revaloración según el GDS inicial. Se puede ver que existe una dependencia significativa ($p=0,002$ en el test gamma ordinal), entre la pérdida en la revaloración y el GDS inicial, observándose que solo uno de los once pacientes incluidos con un GDS 6 pudo ser revalorado tras un año de seguimiento.

Tabla 13. Porcentaje de pacientes perdidos en la revaloración anual según el estadiaje del GDS en la valoración inicial.

	GDS		Perdidos revaloración		Total
			No	Sí	
	3	Recuento	28	7	35
		% dentro de GDS	80,0%	20,0 %	100,0%
	4	Recuento	33	5	38
		% dentro de GDS	86,8%	13,2%	100,0%
	5	Recuento	11	6	17
		% dentro de GDS	64,7%	35,3%	100,0%
	6	Recuento	1	10	11
		% dentro de GDS	9,1%	90,9%	100,0%
	Total	Recuento	73	28	101
		% dentro de GDS	72,3%	27,7%	100,0%

Al revalorar el estado funcional de los pacientes al cabo de doce meses el 28,8% eran independientes para las AIVD, el 43,8% presentaban una dependencia leve, el 20,5% presentaban un GDS 5 y el 6,8% restante presentaban una dependencia muy avanzada para la realización de las ABVD (gráfico 5).

Gráfico 5. Distribución del estado funcional según el GDS en el momento de la revaloración anual.



Como se muestra en la tabla 14, según las medias obtenidas en las diferentes variables, al cabo de un año los pacientes con EA presentaban durante este periodo de tiempo un deterioro cognitivo leve-moderado según la puntuación obtenida en el MMSE, un deterioro funcional leve y en cuanto al estado conductual, decir que las alteraciones conductuales fueron menos elevadas en comparación con la valoración inicial y las alteraciones conductuales más frecuentes fueron la depresión, ansiedad, apatía e irritabilidad. La depresión e irritabilidad fueron peor en las mujeres que en los hombres, en cambio la apatía fue más pronunciada en los hombres.

En cuanto a la valoración del grado de sobrecarga de los cuidadores, la media del total de los cuidadores muestra un nivel de sobrecarga leve, pero peor que en la valoración inicial ($47,53 \pm 16,56$ vs $50,31 \pm 16,31$, $p=0,078$). En relación al género, el nivel de sobrecarga fue más elevado en los cuidadores del género masculino que en el femenino de forma similar a lo que se observó en la valoración inicial. Como se puede observar, los hombres presentaban un grado de sobrecarga intenso, en cambio el nivel de sobrecarga de las mujeres era leve.

Tabla 14. Valoración global y por géneros de la situación cognitiva, funcional, conductual y del grado de sobrecarga del cuidador tras un año de seguimiento.

	Género			Valor p
	Total	Hombre	Mujer	
	<i>Media-DE</i>	<i>Media-DE</i>	<i>Media-DE</i>	
MMSE	18,79±5,32	18,92±6,41	18,72±4,68	0,039
GDS	4,05±0,88	4,04±1,08	4,06±0,76	0,062
NPI	8,60±10,27	8,19±11,05	8,83±9,93	0,389
NPI Delirios	0,61±2,00	1,00±2,88	0,39±1,26	0,026
NPI Alucinaciones	0,79±2,21	1,00±2,90	0,67±1,73	0,252
NPI Agitación	0,68±1,80	0,54±1,84	0,76±1,79	0,553
NPI Depresión	1,38±2,47	0,81±1,58	1,70±2,83	0,066
NPI Ansiedad	1,19±2,32	0,96±1,51	1,33±2,68	0,202
NPI Euforia	0,21±0,85	0,19±0,69	0,22±0,94	0,825
NPI Apatía	1,67±2,58	2,12±2,93	1,41±2,35	0,192
NPI Desinhibición	0,53±1,35	0,62±1,47	0,48±1,30	0,469
NPI Irritabilidad	1,46±2,01	1,42±1,65	1,48±2,21	0,709
NPI Conducta Motora	0,56±1,27	0,81±1,70	0,41±0,93	0,006
Zarit	50,31±16,13	56,58±17,28	46,63±14,39	0,693

NPI: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings, DE: Desviación Estándar

Se observó que 49 de los pacientes revalorados (67,1%) al cabo de un año no habían padecido empeoramiento del estado funcional (valor 0), el 6,8% habían mejorado un punto y el 26% habían empeorado entre uno y tres puntos a nivel funcional (tabla 15). Al calcular la variación de las puntuaciones obtenidas en el MMSE entre el momento basal y la revaloración, se observó que la media de los pacientes perdió 1,33±5,23 puntos en esta escala, mientras que las alteraciones conductuales apenas se habían modificado con una puntuación en el NPI de 1,63±10,60 puntos inferiores. Respecto al grado de sobrecarga del cuidador, decir que la media de variación entre el momento basal y revaloración fue de 4,18±16,59, esto quiere decir que en término medio, al cabo de un año el nivel de sobrecarga de los cuidadores había aumentado (tabla 16).

Tabla 15. Variación en la situación funcional de los pacientes de acuerdo con el estadiaje del GDS entre el momento de la valoración basal y anual.

Variación GDS	n (%)
1	5 (6,8%)
0	49 (67,1%)
-1	15 (20,5%)
-2	3 (4,1%)
-3	1 (1,4%)
<i>TOTAL</i>	73 (100%)

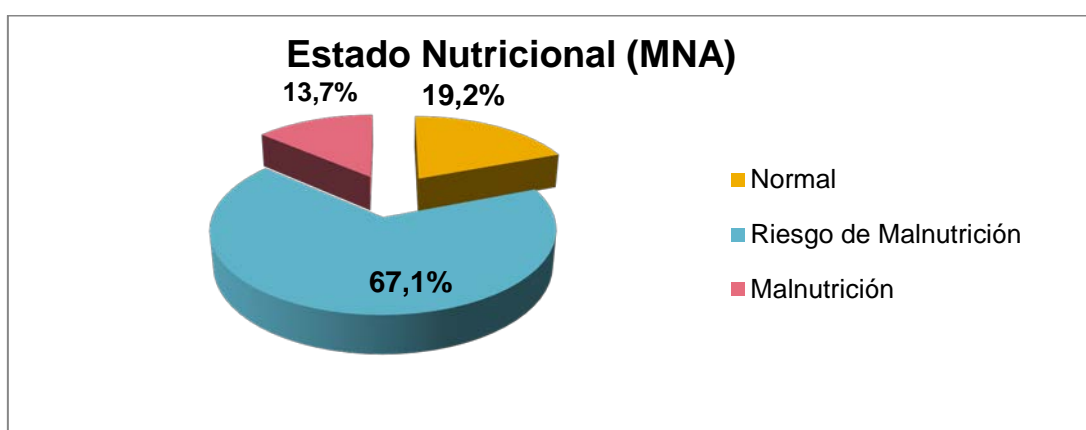
Tabla 16. Variación de las puntuaciones en las escalas MMSE, NPI, GDS y Zarit de los pacientes entre el momento de la valoración basal y anual.

	Var. MMSE	Var. NPI	Var. GDS	Var. Zarit
Media	-1,33	-1,63	0,26	4,18
DE	5,23	10,60	0,71	16,59
Percentil 25	-3,00	-5,75	0,00	-3,00
Percentil 75	1,00	2,00	1,00	13,00

Var.: Variación; DE: Desviación estándar

En relación al estado nutricional, en el momento de la revaloración el riesgo de malnutrición fue de un 67,1% mientras que el 13,7% estaban malnutridos según la escala MNA (gráfico 6), de forma muy parecida a los resultados obtenidos en la valoración basal.

Gráfico 6. Distribución del estado nutricional según el MNA en el momento de la revaloración.



En la tabla 17 se muestra cada uno de los distintos estados nutricionales que presentaban los pacientes en el momento de la valoración inicial (normal, riesgo de malnutrición, malnutrición) y se correlacionan con el estado nutricional que presentaba

en la revaloración. De los quince pacientes que tenían un estado nutricional normal al inicio, cinco (33,3%) seguían con un estado nutricional normal en la revaloración, mientras que nueve (60%) presentaban riesgo de malnutrición. De los cincuenta y un pacientes que presentaban riesgo de malnutrición en el momento inicial, el 13,7% estaban malnutridos en la revaloración. En la valoración inicial, siete pacientes estaban malnutridos y en la revaloración, cinco de ellos (71,4%) mejoraron su estado nutricional presentando riesgo de malnutrición.

Tabla 17. Comparación del estado nutricional según la escala MNA entre inicio y la revaloración anual.

	MNA subgrupos revaloración				
	<i>Normal</i>	<i>Riesgo de malnutrición</i>	<i>Malnutrición</i>	Total	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
MNA subgrupos (valoración inicial)	<i>Normal</i>	5 33,3%	9 60,0%	1 6,7%	15 100,0%
	<i>Riesgo de malnutrición</i>	9 17,6%	35 68,6%	7 13,7%	51 100,0%
	<i>Malnutrición</i>	0 0%	5 71,4%	2 28,6%	7 100,0%
	Total	14 19,2%	49 67,1%	10 13,7%	73 100,0%

Para predecir si un paciente presentaba malnutrición en la revaloración se realizó una regresión logística. Se consideró que un individuo presentaba estado nutricional normal si la puntuación del MNA era igual o superior a 24 y estaba malnutrido si la puntuación era inferior a 24 de acuerdo con la bibliografía (227,236) (esta variable incluye las categorías de malnutrición y riesgo de malnutrición que tenían anteriormente) (tabla 18). La regresión logística se realizó a partir de las escalas GDS, MMSE, NPI, Zarit y MDS mediante el método de selección de variables hacia delante de Wald. En el primer paso, se escogió como variable más importante para predecir la malnutrición el GDS, donde el valor más alto hace aumentar significativamente el riesgo de malnutrición al año de seguimiento (OR=3,04 IC 95% 1,19-7,74 para cada punto que aumentaba GDS, p=0,020). En el segundo paso, se añadió NPI al modelo y entonces los dos eran casi significativos (OR=2,48 IC 95% 0,91,6,69 para cada punto que aumentaba GDS, p=0,074; y OR=1,21 para cada punto que aumentaba NPI, p=0,062). MMSE, Zarit y MDS no aportaron más que el GDS y NPI.

Tabla 18. Tabla de frecuencias: reagrupación del estado nutricional según puntuación MNA a nivel basal.

MNA	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Normal ≥ 24	14	13,9	19,2	19,2
Malnutrido < 24	59	58,4	80,8	100,0
Total	73	72,3	100,0	

Otro aspecto que se quiso analizar fue la evolución de estos pacientes en base al estado nutricional inicial, es decir, si con el MNA basal, se podía saber si los pacientes evolucionarían mejor o peor en cada una de las variables: MMSE, GDS, NPI, Zarit. Para obtener esta información, se calculó la correlación de Spearman entre las variaciones de las puntuaciones de las escalas: GDS, MMSE, NPI, Zarit y el estado nutricional basal (MNA). En la tabla 19, se presentan las correlaciones existentes entre estas variables. Se puede observar que la única correlación significativa era con la variación del Zarit, cuanto más alta era la puntuación en el MNA basal, más aumentaba el Zarit ($\rho=0,410$, $p=0,003$). La correlación con la variación del NPI también era positiva, pero no era significativa ($\rho=0,215$, $p=0,069$). En cambio la correlación con la variación del GDS era negativa (a mayor MNA basal, menor aumento del GDS), pero sin alcanzar significación estadística ($\rho=0,159$, $p=0,179$). La correlación con la variación de MMSE tampoco mostraba significación ($p=0,570$). Por lo tanto, en base al MNA no se pudo saber si el paciente evolucionaría mejor o peor a nivel cognitivo, conductual y funcional, pero si indica mayor sobrecarga del cuidador de cara al futuro.

Tabla 19. Correlaciones entre la variación de la puntuación a lo largo del seguimiento en las escalas de valoración cognitiva, conductual, funcional y sobrecarga del cuidador y el estado nutricional según la puntuación del MNA en la valoración basal.

		MNA basal
Var. GDS	Rho	-0,159
	Valor p	0,179
Var. Zarit	Rho	0,410
	Valor p	0,003
Var. NPI	Rho	0,215
	Valor p	0,069
Var. MMSE	Rho	-0,068
	Valor p	0,570

Var.: Variación, Rho: Correlación Spearman

Si se categoriza la puntuación de MMSE en dos categorías, según si se habían perdido 2 o más puntos se obtuvo que la media del MNA basal fue prácticamente la misma en los dos casos ($p=0,860$) tal y como se puede observar en la tabla 20.

Tabla 20. Reagrupación binaria de los sujetos en función del grado de pérdida en la escala MMSE durante el periodo de seguimiento.

	Var. MMSE.bin	n	Media±DE
MNA	Pierde 2 puntos o más	33	21,40±2,97
	Pierde 1 punto o menos	40	21,28±2,91

DE: Desviación estándar

Si en vez del MNA se utiliza el IMC basal que presentaban los pacientes en la valoración inicial y se analizaba el grado de deterioro cognitivo de acuerdo con el grado de variación del MMSE, se observó una correlación negativa ($r=-0,117$, $p=0,324$) (tabla 21), con un descenso más pronunciado en las puntuaciones del MMSE a mayor IMC basal pero sin significación.

Tabla 21. Correlación entre IMC basal y variación del MMSE durante el periodo de seguimiento del estudio.

Correlaciones		Var.MMSE
IMC	Correlación de Pearson	-0,117
	Sig. (bilateral)	0,324
	N	73

Var.MMSE: Variación MMSE entre valoración final menos valoración inicial

Si observamos si ha existido un cambio de peso durante el estudio, observamos un descenso significativo de peso ($68,99 \pm 11,61$ vs $67,76 \pm 12,07$; $p=0,033$ en el test t de Student) entre la valoración inicial y la revaloración, de una media de 1,233kg lo que representa una pérdida de peso media de los pacientes del 1,725% (tabla 22).

Tabla 22. Diferencia de peso observadas entre la valoración basal y al año de seguimiento.

	Válidos	73
	Perdidos	28
Media		-1,7253
Mediana		-1,6092
Desv. típ.		7,01189
Percentiles	25	-5,9240
	50	-1,6092
	75	1,8637

7.7. Analizar, desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud, la situación de malnutrición de los pacientes diagnosticados de EA mayores de 65 años en la región de Lleida.

Se han analizado los determinantes sociales de salud de 67 pacientes, ya que estos factores pueden contribuir al estado nutricional de los pacientes como se ha descrito anteriormente. Solo se pudieron analizar en 67 pacientes dado que inicialmente el estudio no contempló estas variables al no estar incluidas en ninguna escala, pero se añadieron posteriormente dado que se creyó importante tenerlas en consideración. Se observó que el 79,1% de los pacientes comían acompañados, pero a pesar de que realizaban las comidas acompañados, el 73,6% de estos pacientes presentaban riesgo

de malnutrición e incluso el 17% presentaban malnutrición. El 82,1% no necesitaban ayuda para comer, pero aun así el porcentaje de riesgo de malnutrición era elevado (72,7%). El 56,7% de la muestra estudiada no tenía capacidad para preparar las comidas. Y el 31,3% tenían dificultad para masticar. Sin embargo, ninguno de estos determinantes de salud parecen explicar por si solos el riesgo de malnutrición de nuestros pacientes ($p>0,05$) (tabla 23).

Tabla 23. Determinantes sociales de la salud y relación con el estado nutricional según la escala MNA.

		MNA			Total n (%)	Valor P	
		Estado Normal	Riesgo Malnutrición	Malnutrición			
		n (%)	n (%)	n (%)			
Come acompañado	Sí	5 (9,4%)	39 (73,6%)	9 (17%)	53 (79,1%)	0,980	
	A	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)			6 (9%)
	No	1 (12,5%)	6 (75%)	1 (12,5%)			8 (11,9%)
Ayuda para comer	Sí	0 (0%)	9(75%)	4 (25%)	12 (17,9%)	0,335	
	No	7 (12,7%)	40 (72,7%)	8 (14,5%)			55 (82,1%)
Prepara comidas	Sí	2 (10,5%)	14 (73,7%)	4 (15,8%)	19 (28,4%)	0,828	
	Ayuda	(0%)	8(70%)	2 (20%)			10 (14,9%)
	No	5 (13,2%)	27 (71,1%)	6 (15,8%)			38 (56,7%)
Dificultad para masticar	Sí	0 (0%)	17 (81%)	4 (19%)	21 (31,3%)	0,167	
	No	7 (15,2%)	32 (69,6%)	7 (15,2%)			46 (68,7%)
Total		7 (10,4%)	49 (73,1%)	11 (16,4%)	67 (100%)		

En las siguientes tablas (tabla 24-29) se presentan las correlaciones existentes entre los hábitos alimentarios con la función cognitiva, conductual y funcional y el nivel de renta de los pacientes y los cuidadores.

Los pacientes que necesitaban ayuda para comer y que tenían dificultades para masticar tenían peor estado funcional ($p=0,013$ y $p=0,024$ respectivamente) y un incremento en las alteraciones de la conducta ($p=0,006$ y $p=0,015$ respectivamente). Estas variables también se asociaron a peores puntuaciones de MMSE y MNA sin alcanzar significación estadística ($p>0,05$).

Tabla 24. Relación entre la necesidad de ayuda para comer con las puntuaciones en las escalas GDS, NPI, MMSE y MNA.

	Ayuda para comer	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típ.</i>	<i>Error típ. de la media</i>	<i>Valor P</i>
GDS	Sí	12	4,58	1,08	0,31	0,003
	No	55	3,78	0,76	0,10	
NPI	Sí	12	20,50	19,91	5,75	0,006
	No	55	9,75	9,43	1,27	
MMSE	Sí	12	17,50	5,62	1,62	0,094
	No	55	20,47	4,33	0,58	
MNA	Sí	12	18,50	3,66	1,06	0,070
	No	55	20,64	2,93	0,39	

Tabla 25. Relación entre la dificultad para masticar con las puntuaciones en las escalas GDS, NPI, MMSE y MNA.

	Dificultad masticar	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típ.</i>	<i>Error típ. de la media</i>	<i>Valor P</i>
GDS	Sí	21	4,33	1,07	0,23	0,024
	No	46	3,74	0,71	0,11	
NPI	Sí	21	16,19	16,33	3,56	0,015
	No	46	9,61	9,82	1,45	
MMSE	Sí	21	18,33	5,39	1,18	0,080
	No	46	20,67	4,19	0,62	
MNA	Sí	21	19,29	3,21	0,70	0,144
	No	46	20,70	3,06	0,45	

En la tabla 26 se muestran las correlaciones existentes de las escalas de valoración con el hecho de comer acompañado o no y con preparar las comidas. Se observó que no existía significación estadística entre comer acompañado y las alteraciones conductuales, el deterioro cognitivo y funcional ni con el estado nutricional de los pacientes ($p > 0,05$). Como era de esperar, aquellos sujetos con incremento de las alteraciones de conducta y peor estado funcional presentaron más dificultades para prepararse la comida sin que esto se tradujese en un peor estado nutricional.

Tabla 26. Correlaciones de las distintas escalas realizadas con comer acompañado y preparar las comidas.

		Come acompañado	Prepara comidas
GDS	Rho	0,054	-0,471
	Valor p	0,663	0,000
NPI	Rho	0,035	-0,407
	Valor p	0,777	0,001
MMSE	Rho	-0,150	0,351
	Valor p	0,227	0,004
MNA	Rho	-0,158	0,114
	Valor p	0,203	0,360

Rho= Correlación de Spearman

En cuanto al nivel de renta de los pacientes y los cuidadores, se consideraron como variables ordinales (sin ingresos, <600€, 600-1000€, 1000-1600€, > 1600€). No se observaron diferencias en cuanto al estado nutricional independientemente del nivel de renta del sujeto o la familia (tabla 27).

Tabla 27. Correlaciones de las escalas de estudio utilizadas con la renta de los pacientes y cuidadores.

		Renta paciente	Renta cuidador
GDS	Rho	-0,038	-0,128
	Valor p	0,727	0,305
NPI	Rho	-0,261	-0,148
	Valor p	0,015	0,234
MMSE	Rho	0,072	0,207
	Valor p	0,505	0,096
MNA	Rho	0,177	0,014
	Valor p	0,102	0,908

Rho: Correlación Spearman

Al analizar la relación entre la pérdida de peso y la dificultad para comer y masticar, en la tabla 28 se puede observar que aquellos pacientes que necesitaban ayuda para comer perdieron más peso (perdieron 8,05% de media) comparado con los que no necesitaban ayuda (solo perdieron 0,592% de media) ($p=0,001$). En relación a la masticación, los pacientes que tenían dificultad para masticar experimentaron más pérdida de peso (perdieron 4,16% de media) que aquellos que masticaban correctamente (perdieron 1,06% de media) ($p=0,016$) (tabla 29), aunque como hemos

visto, al menos tras un año de seguimiento esto no se tradujo en un peor estado nutricional.

Tabla 28. Relación entre la necesidad de tener ayuda para comer y la pérdida de peso durante el periodo de seguimiento.

		Estadísticos de grupo				
Ayuda para comer		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor P
Perc.Dif.Peso	Sí	8	-8,0501	5,75269	2,03388	0,001
	No	40	-0,5925	6,30392	0,99674	

Tabla 29. Relación entre la dificultad para masticar y la pérdida de peso durante el periodo de seguimiento.

		Estadísticos de grupo				
Dificultad masticar		N	Media	Desviación n típ.	Error típ. de la media	Valor P
Perc.Dif.Pes	Si	12	-4,1595	3,13608	0,90531	0,016
	No	36	-1,0608	7,47884	1,24647	

7.8. Conocer la distribución del cumplimiento de la DiMed de los pacientes con EA mayores de 65 años de la región sanitaria de Lleida

También se quiso valorar el grado de cumplimiento de la DiMed mediante la MDS. Se observó que el 90,1% de los sujetos tenían una baja adhesión a la DiMed y un 9,9% una adhesión moderada, ningún paciente cumplió criterios de buena adherencia a esta dieta (tabla 30).

Tabla 30. Distribución de la adhesión a la DiMed según la escala MDS.

	Hombres	Mujeres	Total	Valor
Adhesión a la DiMed	n (%)	n (%)	n (%)	P
Puntuación de la Dieta (0-3)= Baja	33 (89,2%)	58 (90,6%)	91 (90,1%)	0,816
Puntuación de la Dieta (4-5)= Moderada	4 (10,8%)	6 (9,4%)	10 (9,9%)	
Total	37 (100%)	64 (100%)	101 (100%)	

En cuanto a la variación del grado de cumplimiento de la DiMed, de la valoración inicial a la revaloración, de media bajaron 0,12 puntos en la MDS. El 34,2% habían perdido

entre uno y dos puntos en la MDS, mientras que el 26% de los pacientes no mostraron cambios y el 35,7% mejoraron 1 o más puntos (tabla 31).

Tabla 31. Variación de puntuación en la MDS entre valoración inicial y la revaloración tras un año de seguimiento.

Variación MDS		
Media±DE	-0,012±1,32	
Percentil 25	-1,00	
Percentil 75	1,00	
	n (%)	
Puntuación	-4	2 (2,7%)
	-3	1 (1,4%)
	-2	5 (6,8%)
	-1	20 (27,4%)
	0	19 (26,0%)
	1	21 (28,8%)
	2	4 (5,5%)
	3	1 (1,4%)

DE: Desviación estándar

7.9. Analizar si la adhesión a la DiMed se correlaciona con el estado nutricional, la función cognitiva, conductual, funcional y con el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA.

Uno de los objetivos fue analizar si la DiMed podía influir influenciando en la función cognitiva, conductual y funcional, así como en el estado nutricional y en el grado de sobrecarga de los cuidadores. En la tabla 32 se puede observar que existió una correlación significativa entre las puntuaciones obtenidas en la MDS y todas las escalas de valoración a nivel basal, excepto con el estado de malnutrición según la MNA.

Tabla 32. Relación entre el grado de adhesión a la DiMed según la MDS y las distintas escalas realizadas en la valoración basal.

Escalas de valoración		MDS
MMSE	Rho	-0,258
	Valor p	0,009
GDS	Rho	0,217
	Valor p	0,029
NPI	Rho	0,308
	Valor p	0,002
Zarit	Rho	0,250
	Valor p	0,034
MNA	Rho	-0,185
	Valor p	0,064

MSD: Mediterranean Diet Score; Rho: Coeficiente de Spearman

Dado los hallazgos observados en la valoración basal se quiso evaluar el impacto de la DiMed en la evolución de los pacientes. Al cabo de un año se observó que los pacientes con mayor adhesión a la DiMed en el momento basal presentaron mejor estado cognitivo tras un año de seguimiento ($\rho=0,319$, $p=0,006$). Sin embargo, no se observaron diferencias en el resto de variables ni en el estado nutricional acorde con la MNA (tabla 33).

Tabla 33. Relación entre el grado de adhesión a la DiMed a nivel basal o la variación en la puntuación en la MDS durante el periodo de estudio y la variación de las puntuaciones en las diferentes escalas entre el momento basal y la revaloración.

		MDS basal	Var.MDS
Var. GDS	Rho	-0,157	0,040
	Valor p	0,184	0,736
Var. Zarit	Rho	-0,001	-0,014
	Valor p	0,994	0,922
Var. NPI	Rho	-0,064	-0,060
	Valor p	0,896	0,615
Var. MMSE	Rho	0,319	-0,198
	Valor p	0,006	0,093
Var.MNA	Rho	0,131	0,023
	Valor p	0,270	0,850

Var.: Variación

Discusión

8. Discusión

El presente estudio se realizó en personas mayores de 65 años dado que la prevalencia de EA aumenta de forma significativa a partir de esta edad (31,32,237) y que los pacientes con EA menores de 65 años (los denominados Alzheimer de inicio precoz) tienen unas características y una carga genética distinta y no comparable con la población de nuestro estudio (238). Dado que el reclutamiento fue consecutivo y la unidad donde se realizó es la única en la región sanitaria de Lleida para este tipo de pacientes, la muestra obtenida se considera que es altamente representativa de la región estudiada.

Las características socio-demográficas de la muestra presentan datos similares a los observados en pacientes con EA en distintos estudios con población española y europea (32,239,240), siendo mayor el número de mujeres afectadas (63,4%) que de hombres (36,6%). Un meta-análisis realizado en población europea mayor de 65 años obtuvo que la prevalencia de EA era del 7,1% en mujeres y de 3,3% en hombres (32). Del mismo modo, en dos estudios independientes realizados en España (239,240) también se observó mayor prevalencia de mujeres que de hombres.

Entre los antecedentes patológicos que presentaban los pacientes el más prevalente fue la hipertensión arterial (56,4%) (19,241–244), seguido de la dislipemia (45,5%) y la DM (17,8%) de forma parecida a lo observado en distintos estudios de cohortes (245–247). Desde el punto de vista psicológico y conductual, el antecedente más frecuente fue la depresión que estaba presente en un 34,7% de los pacientes, de forma parecida a otros estudios (248) y que es considerada por sí misma un factor de riesgo de la enfermedad (249) .

8.1. Evaluar el nivel de deterioro cognitivo, el estado funcional y las alteraciones conductuales de los pacientes, así como el grado de sobrecarga de los cuidadores

En primer lugar, se analizaron las características cognitivas, funcionales y conductuales de los pacientes de la cohorte. Como ya es ampliamente descrito en la literatura, las características cognitivas se correlacionan con el grado de deterioro funcional y conductual del paciente, así como con el grado de sobrecarga del cuidador tal y como se puede observar en el apartado 7.2 de los resultados. Como es evidente, a medida que evoluciona la enfermedad, la persona enferma requiere más cuidados y

de forma más constante (53,250), como consecuencia, el cuidador tiene que soportar mayor carga física y especialmente psicológica, debido a que cada vez tiene más responsabilidades, va perdiendo autonomía en cuanto a la realización de sus actividades personales y de forma progresiva va disminuyendo su vínculo social y familiar e incluso, dependiendo de la edad del cuidador, éste puede presentar absentismo laboral, lo cual puede conllevar a una pérdida de ingresos y hacer que disponga de menos recursos económicos para hacer frente a unos cuidados de mejor calidad. Al fin y al cabo, un círculo vicioso que deteriora, no sólo la calidad de vida del cuidador, sino también del paciente y la familia.

Todos estos factores pueden aumentar el estrés, la depresión y el sentimiento de culpabilidad de los cuidadores, contribuyendo de esta forma a que el grado de sobrecarga aumente. Es por este motivo que se debe proporcionar ayuda al cuidador, dado que si mejora el nivel de carga, posiblemente mejorarán los cuidados percibidos por los pacientes, ya que el cuidador se encontrará en mejor estado físico, psíquico y de relaciones sociales (251).

Destacar que entre las alteraciones conductuales más frecuentes en la muestra de estudio fueron la apatía, la irritabilidad y la depresión; tal y como se puede observar en la tabla 3 de los resultados, existiendo además correlación entre las puntuaciones obtenidas en el NPI y el Zarit y por tanto, encontrando relación entre las alteraciones de la conducta y el grado de sobrecarga del cuidador. Al igual que demuestran otros estudios (250,252,253), los cuidadores de aquellos pacientes que presentaban síntomas depresivos, apatía o irritabilidad, padecían mayor sobrecarga. Si sabemos que la apatía aumenta a medida que evoluciona la EA y que ésta se ha asociado con menor iniciativa, menor capacidad funcional y ejecutiva e incluso al aumento del riesgo de mortalidad (252,254), deberemos estar capacitados para detectarla, manejarla a pesar de su escasa respuesta a tratamiento farmacológico, y especialmente formar al cuidador e intentar reducir su sobrecarga.

De forma parecida a lo que pasa con la apatía, la depresión también va aumentando a medida que avanza la enfermedad ocasionando peor capacidad cognitiva y funcional en el enfermo (255,256); así como mayor sufrimiento tanto en la propia persona como en el cuidador.

8.2. Estado nutricional de la población con EA de la región sanitaria de Lleida

El presente trabajo tenía como uno de los objetivos evaluar el estado nutricional de la cohorte de estudio. Según los resultados obtenidos en la evaluación de las variables antropométricas que podían proporcionar información sobre el estado nutricional de los pacientes se obtuvo que en el total de la muestra la media de la CA fue de 98,2 cm, estando por encima de los valores estandarizados tanto en hombres (valor estándar ≥ 94 cm), como en mujeres (valor estándar ≥ 80 cm) (257). El resto de parámetros antropométricos evaluados (CA, CB, CP, PC) se encontraron dentro de la normalidad (258).

La media del IMC del total de la muestra fue de 27,09, resultados muy similares a los que se obtuvieron en el estudio de Roque et al. (85) con una población muy parecida a la nuestra, en el que la media de IMC de los pacientes con demencia fue de 27,00. Más de la mitad de nuestros pacientes (66,3%) presentaron un IMC compatible con sobrepeso u obesidad.

Existe un estudio con personas mayores llevado a cabo en Suecia el cual demostró que las mujeres que desarrollaron demencia a la edad de entre 79-88 años tuvieron un IMC más elevado a las edades de 70, 75 y 79 años que las que no la desarrollaron, observándose además un mayor grado de sobrepeso en las mujeres con EA que en las mujeres no dementes (259). Sin embargo, esta asociación entre IMC y EA no se encontró en los hombres del mismo estudio. Estos datos sugieren que el sobrepeso en edades media y avanzadas es un factor de riesgo para desarrollar EA (105,193,260), particularmente en las mujeres. Sin embargo, una vez diagnosticada la demencia sabemos que se reduce progresivamente el IMC (119,120), siendo este declive, incluso un marcador muy precoz en fases prodrómicas de la enfermedad (113–117).

Si consideramos el perímetro abdominal, está asociado con un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, que junto con la obesidad y los factores de riesgo vascular mencionados anteriormente son un factor de riesgo en el desarrollo de la EA y pueden acelerar el proceso de la misma (261,262), ya que se asocian con un peor estado cognitivo y funcional (263) y se relacionan con cambios estructurales y funcionales en el cerebro (264), tanto por el incremento de la carga vascular en el cerebro de los pacientes, posible alteración de la barrera hematoencefálica, como por el estado inflamatorio crónico sistémico que supone la obesidad.

En nuestro estudio, a nivel basal, existió una correlación positiva entre el IMC y el estado cognitivo, estos datos aparentemente son contradictorios con la literatura donde la pérdida intencionada de peso en ancianos obesos con DCL se asoció con mejor función cognitiva, cambios en la memoria verbal, la función ejecutiva, la cognición y el lenguaje (265,266). Sin embargo, nuestro estudio incluye sujetos con fases más evolucionadas de la enfermedad, algunos en fase de GDS 6. Posiblemente en estos sujetos un IMC muy bajo está relacionado con incremento en las dificultades de la ingesta, incremento de las alteraciones conductuales y por tanto peor situación funcional y cognitiva independientemente del efecto proinflamatorio que pueda tener la obesidad que posiblemente en esta fase de la enfermedad no sea el principal mecanismo por el cual se producen los trastornos cognitivos en pacientes con tanta carga patológica, a diferencia de los que puede pasar en etapas más iniciales como en el DCL. Debemos considerar que como ya hemos mencionada el IMC es más elevado en mujeres con EA que en mujeres cognitivamente sanas de la misma edad y que a pesar que durante el curso de la enfermedad este IMC vaya disminuyendo posiblemente seguirá siendo mayor que en la población control hasta fases muy avanzadas de la enfermedad (259) (259).

Independientemente de las variables antropométricas y del IMC, el estado nutricional de la población anciana se ve comprometido tanto por cambios propios del proceso de envejecimiento, como por los cambios producidos a lo largo de la enfermedad en el caso de los sujetos con EA. En el presente estudio, los pacientes se vieron claramente afectados a nivel nutricional, dado que la prevalencia de malnutrición (14,9%) y el riesgo de malnutrición (69,3%) fueron notables según las puntuaciones obtenidas en el MNA. El riesgo de malnutrición fue más elevado que el de las personas de la misma edad sin deterioro cognitivo que viven en la comunidad, en el que la prevalencia oscila entre el 15% y el 50% según diferentes estudios (73,77,267–272). En estudios similares realizados en Francia e Italia en población con EA no institucionalizada y utilizando la misma escala de valoración (escala MNA) que en nuestro estudio, se obtuvo que la prevalencia de malnutrición y el riesgo de malnutrición fueron del 28% y el 42,8%, respectivamente (236,273). Un estudio realizado por Roque et al. (85), en una población con características similares a los pacientes de este estudio, demostró que el 40,8% de los sujetos presentaban riesgo de malnutrición y sólo el 4,8% presentaba malnutrición. Por otro lado, Guigoz (274) realizó una revisión de la literatura en sujetos diagnosticados con EA y concluyó que la prevalencia de riesgo de malnutrición oscilaba entre el 19% y el 36% y que la presencia de malnutrición era de entre el 0% y el 6% (275–278).

Entre los pacientes que presentaban sobrepeso, el 71,7% presentaban riesgo de malnutrición e incluso el 85,7% de los pacientes obesos también estaban en riesgo de malnutrición, estos valores podrían llevarnos a creer que los sujetos de este estudio estaban malnutridos debido a una dieta poco saludable; este hallazgo podría ser apoyado por la baja adhesión a la DiMed observada en los pacientes y no porque no comieran suficientes alimentos o de suficiente valor energético. Resultados similares obtuvieron Roque et al. (85), en su estudio, en el cual observaron que la malnutrición podía coexistir con un IMC normal o incluso con valores más elevados.

8.3. Describir las características de la dieta de los pacientes con EA y analizar si existe relación entre la ingesta de distintos grupos alimentarios con: el deterioro cognitivo, el estado funcional, las alteraciones conductuales y el grado de sobrecarga de los cuidadores

En nuestro estudio se utilizó el cuestionario CFCA abreviado para valorar las características alimentarias de la dieta de la población a estudio. Entre los grupos alimentarios que se incluyen en el análisis encontramos: vegetales, frutas y frutos secos, lácteos, cereales, legumbres, carne, pescado y consumo de alcohol.

Como se ha comentado, más de un 85% de los sujetos consumieron cantidades inferiores a las recomendadas de vegetales, frutas y frutos secos, cereales y legumbres mientras que un 46,5% y un 87,1% consumieron mayor cantidad de carne y productos lácteos que los recomendados respectivamente.

A pesar de esta evidente mala ingesta alimentaria que presentan los pacientes podemos obtener algunas conclusiones.

Si consideramos los resultados de la valoración inicial observamos que aquellos pacientes que consumían vegetales en mayor cantidad presentaban mejor rendimiento cognitivo tal como se puede observar en la tabla 9 del apartado de resultados, lo que posiblemente se justifique por las propiedades antioxidantes de los vegetales (279,280) tal como se ha observado en otros estudios donde un alto consumo de verduras se relaciona con menor deterioro cognitivo (281) o un deterioro cognitivo más lento especialmente cuando estas se consumen desde la mediana edad (282).

Además de sus propiedades antioxidantes y anticancerígenas, las verduras tienen un alto contenido de vitamina E que a parte de un antioxidante también es esencial para la función cerebral (283) y se relaciona con el riesgo de deterioro cognitivo y EA (284,285).

Las fuentes importantes de vitamina E proceden además de las verduras, de las semillas, el aceite de girasol, los cereales y los frutos secos (286), por lo tanto, una dieta rica en estos productos (la DiMed podría ser ejemplo) incidiría claramente en la función cerebral, el deterioro cognitivo y la EA.

En nuestro estudio a pesar que existe un correlación positiva también en cuanto al nivel cognitivo y el consumo de cereales, está no llega a la significación estadística. Destaca que en nuestra muestra, el mayor consumo de frutas y frutos secos no se relaciona con mejoría de la función cognitiva; estos datos coinciden con algunos estudios donde tampoco se ha encontrado correlación entre el consumo de fruta con la cognición o el deterioro cognitivo (281,282). Este dato pone de interés la necesidad de filiar mejor esta cuestión en el cuestionario. Así, es conocido por ejemplo que los frutos secos tostados (que son los que son consumidos mayoritariamente) pierden muchas de sus propiedades. En cambio, el consumo crudo de estos (especialmente las nueces) o incluso remojados con agua en el caso de las almendras crudas está demostrado que mejora la absorción de omega 3 y mejora la cognición en población cognitivamente sana en el caso de las nueces (284). En el caso de la fruta, sabemos que la cantidad de vitaminas y antioxidantes puede modificarse de manera muy importante según el tipo de fruta, si se consume fría o cocinada o si se consume su piel o no.

En resumen, es muy importante mejorar la educación sanitaria en cuanto a la alimentación para consumir aquellos alimentos más saludables y en su forma de presentación también más indicada para poder obtener conclusiones definitivas respecto a su relación con el deterioro cognitivo en pacientes con EA.

De forma general, tanto el consumo de carne (especialmente carne roja y procesada) como el consumo de lácteos se ha relacionado con incremento del riesgo de cáncer e incremento de la mortalidad en general. En personas cognitivamente sanas existen resultados contradictorios, así en algunos estudios se observó que las personas cognitivamente sanas que consumían menos carne, tenían mejor estado cognitivo (160). Por el contrario un estudio realizado en mujeres de edad avanzada (287), demostró que las mujeres que experimentaron deterioro cognitivo en el pasado habían consumido menos productos cárnicos, pero en cambio consumieron más productos

lácteos. No existen datos sobre la influencia de estos dos grupos alimentarios en los pacientes con EA ya diagnosticada.

En nuestra muestra los pacientes con menos alteraciones de la conducta, consumían menos carne, pero en cambio no se observó mejor rendimiento cognitivo ni en relación a la ingesta de carne ni de lácteos. Posiblemente esta correlación entre la ingesta de carne y las alteraciones de la conducta sea más consecuencia de que las alteraciones de la conducta se asocien con dificultades en la ingesta y esto se traduzca en consumir menos carne que no que la carne tenga alguna relación con las alteraciones de la conducta.

En la revaloración de los pacientes al año si se observó que a mayor consumo de lácteos, peor era el estado funcional de los pacientes (tabla 8); lo que indica mayor dependencia para realizar las AVD, este hallazgo ya se evidenció en el meta-análisis realizado por Psaltopoulou et al. (162) en el que también se halló que un consumo moderado o bajo de productos lácteos, reducía el riesgo de demencia.

En cuanto al consumo de pescado, los resultados de los diferentes estudios son contradictorios y por tanto no se sabe de forma clara si su consumo influye o no en la función cognitiva. Estudios observacionales longitudinales, han mostrado resultados opuestos en cuanto al consumo de pescado y la función cognitiva; algunos de los estudios realizados, tanto en población de mediana edad, como en personas de edad avanzada sin demencia, demostraron asociación positiva (169–172), mientras que otro estudio no encontró ninguna asociación entre la función cognitiva y la ingesta de pescado (173). En los pacientes de nuestro estudio se observó que a más consumo de pescado, mejores eran las puntuaciones obtenidas en el MMSE a pesar que esta correlación no alcanzó significación estadística. Por lo tanto, en base a la bibliografía y a los resultados del presente estudio, no se podría concluir que el consumo de pescado tenga un efecto positivo en la función cognitiva, tanto en personas de edad avanzada demente o sin demencia. Posiblemente tengan que tenerse en cuenta otras variables como el tipo de pescado consumido (blanco vs azul), dado que aquellos pescados ricos en omega 3 podrían tener un efecto positivo sobre la cognición pero este efecto positivo no sabemos si se podría contrarrestar con el efecto tóxico de ciertos metales pesados que se acumulan precisamente en la grasa de determinados pescados.

Otro de los datos que es pertinente destacar del presente estudio es aquel que se refiere al consumo de alcohol. Aquellos pacientes que lo consumían sin exceder los límites considerados por la OMS, presentaron mejor estado cognitivo y funcional.

Estos datos coinciden con los que describen en su estudio Solfrizzi et al. (168), en el que reflejan que un consumo ligero o moderado de alcohol, podría estar asociado con mejor función cognitiva y menor riesgo de padecer EA. Si bien es cierto que la interpretación podría ser otra, dado que a medida que avanza la EA, los pacientes pierden autonomía, por lo tanto es más fácil que dejen de consumir alcohol o incluso que los cuidadores, responsables de estos pacientes a medida que avanza la EA, no vean del todo bien que su familiar consuma alcohol. Muy posiblemente, por estos motivos, no se podría decir que el alcohol es beneficioso en este tipo de pacientes, sino que simplemente las personas que presentan un GDS más elevado, consumían menos alcohol, al igual que anteriormente, estudios futuros relacionados con esta variable pueden arrojar mejor evidencia científica.

Por lo tanto y a pesar de que en la valoración inicial se encontraron relaciones significativas entre algunos grupos de alimentos y el estado cognitivo, estas correlaciones no se mantuvieron en el tiempo excepto en la relación entre el consumo de lácteos y el grado de empeoramiento funcional, por lo que muy posiblemente carezcamos de la evidencia suficiente para afirmar que exista alguna relación entre estas variables y quizá sea la combinación de varios grupos alimentarios de forma conjunta, con o sin la presencia de suplementos, la que pueda tener un potencial papel modificador de la progresión de la enfermedad.

8.4. Determinar si existe relación entre el estado nutricional, la situación cognitiva, conductual y funcional y el grado de sobrecarga del cuidador

El estado nutricional de los pacientes se correlacionó con el estado cognitivo, conductual y funcional y con el grado de sobrecarga de los cuidadores en el presente estudio, como se puede evidenciar en el apartado 7.5 de los resultados. Aquellos pacientes con peor estado nutricional, tenían peor estado conductual, cognitivo y funcional y el nivel de sobrecarga de los cuidadores fue más elevado, estos resultados concuerdan con los hallados en la evidencia científica existente, la cual refleja que un peor estado nutricional, se asocia a peores puntuaciones en el MMSE (85,268) y mayor deterioro en la realización de las AVD (236), la cual cosa puede asociarse con una mayor sobrecarga para el cuidador.

Cabe destacar que las alteraciones conductuales y el nivel de sobrecarga del cuidador fueron las variables que tuvieron más influencia sobre el estado nutricional, dado que

presentaban una correlación más estrecha ($p=0,000$); obviamente aquellos pacientes con trastorno de conducta, ya sea delirium, alucinaciones, apatía, irritabilidad o depresión, van a presentar mayores dificultades en la ingesta, y por tanto, mayor riesgo de malnutrición y a su vez son los que generan más sobrecarga al cuidador (236,288,289).

Asimismo, los altos niveles de sobrecarga que experimentan los cuidadores y que en nuestro estudio se pueden observar en la tabla 11, pueden verse influenciados por su estado de salud física, psicológica y emocional, así como su situación económica (290); de hecho estos factores podrían interferir también en el estado nutricional de la persona con EA, dado que el cuidador no puede atender a las necesidades del paciente, tales como: proporcionarle los nutrientes necesarios (132,135,136), no poder elaborar una dieta equilibrada por falta de tiempo debido a los demás cuidados que tiene que prestar al paciente (291), o porque el estado anímico y de salud del cuidador no le permite cocinar como es debido (290) .

8.5. Conocer la evolución del estado nutricional, funcional, cognitivo y conductual de los pacientes con EA

Se realizó un seguimiento de todas estas variables durante un periodo de un año. Al valorar la evolución del estado nutricional, se obtuvo que aquellos pacientes que presentaron un estado nutricional normal, al cabo de un año, más de la mitad (el 66,7% concretamente) presentaron peor estado nutricional (riesgo de malnutrición o malnutrición).

Estos resultados son semejantes a los que se evidenciaron en el estudio realizado en Francia por Guerin et al. (288), en el cual se analizó la evolución del estado nutricional al cabo de un año de pacientes con EA que vivían en la comunidad y observaron también un empeoramiento entre el estado nutricional en el momento basal y la revaloración. Por contra, los pacientes que en la valoración inicial presentaban riesgo de malnutrición o estaban malnutridos, al cabo de un año su estado nutricional no había empeorado de forma tan pronunciada, en comparación a los que estaban bien nutridos en el momento basal. Esto se podría asociar a que los sujetos que presentaban peor estado nutricional en el momento inicial, ya tenían el soporte de un cuidador que muy posiblemente habría ayudado en la mejora nutricional, dado que a medida que evoluciona la enfermedad los pacientes precisan de más cuidados y atención por parte de un cuidador (288).

En cuanto a la valoración nutricional, también se tuvo en cuenta el IMC, dado que como hemos mencionado anteriormente hay estudios que demuestran que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar demencia (105) e incluso que la pérdida de peso puede ser un factor precoz que marque el inicio del deterioro cognitivo (107,108). En los resultados del presente estudio se puede observar que los pacientes que tenían un IMC basal más elevado y que a nivel basal rendían mejor, tenían un descenso más pronunciado en las puntuaciones del MMSE al cabo de un año, si bien es cierto que no existió relación estadísticamente significativa. Como se ha comentado anteriormente el seguimiento se realizó fundamentalmente en los pacientes con GDS3-GDS 5 dado que el nivel de pérdidas de seguimiento en los pacientes con GDS 6 fue muy elevado. Por tanto, el empeoramiento cognitivo fundamentalmente se reevaluó en este subgrupo de pacientes y es aquí donde el efecto de la obesidad se mostró deleterio. Hay que tener en cuenta que la obesidad predispone a otros tipos de patología como la patología respiratoria, disminución de la movilidad e incremento en el riesgo de fracturas, el estado pro inflamatorio crónico, etc., que pueden interferir en la evolución cognitiva de estos pacientes.

De forma global los pacientes experimentaron un descenso medio significativo de peso entre la valoración inicial y la revaloración de 1,233kg ($p=0,033$), lo que representa una media de pérdida de peso de 1,725%, mucho menor en comparación a otros estudios, donde la pérdida de peso fue de más del 4% (119,292). Según Besser et al. (292), una pérdida de peso mayor al 4% en el transcurso de un año se asoció a una puntuación inicial mayor en el CDR-SB en pacientes con EA. Por otro lado, puntuaciones iniciales en el CDR-SB más elevadas también se asociaron a un mayor IMC, pero no se relacionó con una progresión más rápida de la EA. Contrariamente a sus resultados, el presente estudio observó que los pacientes que tenían un IMC basal más elevado, tenían un descenso más pronunciado de deterioro cognitivo según las puntuaciones obtenidas en el MMSE, aunque no existió una relación estadísticamente significativa como se puede observar en el apartado 7.6 de los resultados.

Al valorar la evolución de la situación cognitiva, conductual y funcional de los pacientes al cabo de 12 meses, se obtuvo que si bien el 67,1% no habían empeorado a nivel funcional, había un 26% que sí que lo habían hecho entre uno y tres puntos en el GDS, lo que indica que habían padecido un deterioro en el estado funcional entre leve y severo. Estos datos no son sorprendentes y hay literatura existente en este sentido, entendiendo que a pesar que pueda existir un patrón característico de deterioro en esta enfermedad, los pacientes a nivel individual pueden presentar una evolución muy

dispar atendiendo a diferentes factores como edad, reserva cognitiva, procesos intercurrentes o bien el estado nutricional y el IMC (293,294).

En cuanto a la valoración de las alteraciones de la conducta, decir que habían mejorado en los resultados del seguimiento a un año, esto se podría atribuir a las medicaciones que se les da a los pacientes para un mejor control de las alteraciones psicológicas y conductuales (295).

Respecto a los resultados que hacen referencia al grado de sobrecarga del cuidador, destacar que al cabo de un año había aumentado; otra vez estos resultados no suponen una sorpresa dado que a medida que evoluciona la enfermedad, el cuidador tiene más obligaciones sobre el paciente y en ocasiones no tiene las herramientas o conocimientos para tomar decisiones, la cual cosa puede provocar estrés, que a la vez también se ve relacionado con que debe compaginar el cuidado de su familiar, con otras obligaciones como son el trabajo o el cuidado de otros miembros de la familia e incluso que disponga de menos tiempo libre, dado que no encuentra el apoyo de otro familiar o persona para que le sustituya o le ayude con los cuidados del familiar con EA (296).

Una de las intenciones del presente estudio fue la de predecir si un paciente podía presentar malnutrición en la revaloración a partir de las escalas GDS, MMSE, NPI, Zarit y MDS. Se obtuvo que los pacientes con peor función cognitiva y mayor puntuación en el NPI, era más fácil que estuvieran malnutridos tras un año de seguimiento, esto indica que posiblemente si mejorara la situación conductual y funcional, seguramente no estarían malnutridos y que por tanto una intervención en este sentido podría llegar a ser beneficiosa. Estos resultados son parecidos al estudio realizado por Guerin et al., (288) en el que los pacientes con mayor nivel de malnutrición presentaban más alteraciones conductuales.

Finalmente se analizó la evolución del estado cognitivo, funcional, conductual y el grado de sobrecarga en base al estado nutricional inicial. La única correlación significativa existente fue con la variación del Zarit, es decir del grado de sobrecarga del cuidador, cuanta más alta era la puntuación en el MNA basal, más elevado era el grado de sobrecarga del cuidador tras un año de seguimiento. Este mejor estado nutricional evidenciado por una puntuación más alta en el MNA, se podría atribuir a que los pacientes están mejor nutridos porque tenían un cuidador que se hacía cargo de ellos, como se ha destacado anteriormente, y por este motivo presentaban puntuaciones más elevadas en el Zarit. En cambio en base al MNA no se pudo saber

si el paciente evolucionaría mejor o peor a nivel cognitivo, conductual y funcional por qué no existió correlación estadísticamente significativa.

En base a los resultados del presente estudio sugiere que es la demencia, en esta fase de la enfermedad, la causa de que los pacientes presenten peor estado nutricional tal y como demuestra alguna literatura (297–300) y no al contrario, si bien hay estudios que creen que un peor estado nutricional es el desencadenante del deterioro cognitivo (92) y funcional (236,301).

8.6. Analizar, desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud, la situación de malnutrición del paciente diagnosticado de EA mayor de 65 años en la provincia de Lleida

Las causas de la alta prevalencia de malnutrición en el presente estudio pueden ser secundarias a múltiples aspectos como se ha ido destacando a lo largo de esta discusión. Por este motivo, en el presente apartado se pretendió encontrar alguna justificación desde el punto de vista de los determinantes sociales de la salud, es decir, de las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen. Se consideraron para el análisis algunos parámetros no contemplados en las escalas tradicionales, pero que la literatura determina que podrían tener influencia en el estado nutricional como son el hecho de comer solo, necesitar ayuda para comer o para preparar las comidas (92) y la situación económica del paciente y el cuidador (62).

Una vez analizadas las variables, los resultados no mostraron ninguna asociación significativa entre el estado nutricional y los determinantes sociales de salud analizados. En cambio, sí se encontró correlación entre el deterioro funcional y la necesidad de ayuda para comer y por otro lado la presencia de síntomas psicológicos y conductuales y la dificultad para masticar (302). Si recordamos, los pacientes con síntomas psicológicos y conductuales consumían menos carne, posiblemente como consecuencia de sus dificultades para masticar.

Precisamente los pacientes que necesitaban ayuda para comer y aquellos que tenían dificultad para masticar fueron los que perdieron más peso (y estos a su vez son los que presentaron mayor deterioro en el estudio longitudinal). Esto que a priori es lógico, posiblemente se deba a que si el paciente presentaba problemas para masticar o

necesitaba ayuda para comer, también podía presentar problemas para deglutir y como consecuencia comía menos, existía una menor variedad de alimentos potenciando aquellos que resultaban más fácilmente consumibles independientemente de su valor nutricional o energético y por tanto, experimentó mayor pérdida de peso. Al igual que concluyeron Feldblum et al. (303), en su estudio dónde un bajo consumo de alimentos, así como el poco apetito y los problemas de masticación se asociaron con el desarrollo de la desnutrición.

Además, aquellos pacientes que necesitaban ayuda para comer es posible que realizaran menos ingestas diarias debido al deterioro funcional e incluso, sino disponían de un cuidador que les ayudara a comer, podían olvidarse de comer. Todo esto se podría reportar con algunos de los datos que refleja la literatura (304), la cual demuestra que existen distintos factores, a parte de los determinantes de la salud, que pueden influir en el desequilibrio energético que padecen las personas con demencia, como son las dificultades para preparar las comidas, dificultad para deglutir o la depresión.

A pesar de las bajas pensiones que reciben los ancianos españoles y que esto pueda comportarse como una barrera a la hora de acceder a la compra de alimentos con nutrientes de calidad que garanticen una correcta nutrición y en consecuencia empeorar notablemente su salud (137,138), cabe decir que en el presente estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto al estado nutricional y el nivel de renta del paciente o el familiar, a diferencia de lo que se ha publicado en población anciana española sin deterioro cognitivo donde una peor situación económica sí se correlacionaba con mayor riesgo de malnutrición (269,305).

8.7. Conocer la prevalencia de cumplimiento de la DiMed de los pacientes con EA

En cuanto a la DiMed decir que a pesar de que vivimos en un área Mediterránea, un porcentaje elevado de los sujetos de la muestra (73,3%) mostró una baja adherencia a la misma. Estos resultados fueron similares al estudio realizado por Abellán et al. (156), en población española sin deterioro cognitivo, en el cual la muestra de estudio también presentó una baja adherencia a la DiMed, obteniendo una puntuación media de 4,6 puntos, la cual cosa indica que en general, la población española muestra malos hábitos nutricionales que no se ajustan a las recomendaciones de la DiMed. En un estudio en población Australiana se evidenció que las personas con EA que

analizaron presentaban puntuaciones más bajas en relación al grado de adhesión a la DiMed, en comparación con los ancianos sanos (166).

A nivel nacional, Ruiz et al. (306), observó que cada vez la población española se está alejando más del patrón de la DiMed y adoptando parámetros de una dieta desequilibrada de energía y macronutrientes a favor de un mayor consumo de proteínas y grasa y un bajo consumo de carbohidratos.

Todo esto sugiere que mientras otros países intentan adoptar la DiMed como dieta de referencia, España parece que la está abandonando, factor que se puede ver agravado en la población con EA, donde si atendemos a la comparación con los datos poblacionales del estudio de Ruiz y a lo que ocurre en Australia, parece que las personas con EA aún presentan una adhesión más baja a esta dieta en comparación con las personas no dementes.

Por este motivo, tanto en la población en general, pero especialmente en las personas con EA, se debería hacer especial hincapié en adquirir un alta adhesión a la DiMed, dado que aporta beneficios en la función cerebral, debido a sus propiedades antioxidantes (165), por lo que se debería concienciar y formar a los cuidadores de estos pacientes para conseguir un patrón alimentario que se ajustara al patrón de DiMed; ya que como hemos podido observar en el presente estudio, después de 12 meses de seguimiento más de la mitad de los pacientes (52,1%), habían perdido entre uno y dos puntos en la MDS, lo que podría agravar el curso de la enfermedad según los datos del estudio realizado por Scarmeas et al. (88), que concluyó que la DiMed puede afectar al curso de la EA y que las personas con alta adherencia a la DiMed tuvieron una supervivencia más larga (3,91 años) en comparación a los que tenían una adhesión moderada (1,33 años).

8.8. Analizar si la adhesión a la DiMed se correlaciona con el estado nutricional, la función cognitiva, conductual, funcional y con el grado de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con EA

En los últimos años ha existido un interés creciente para valorar si la dieta mediterránea se asocia a mejor rendimiento cognitivo tanto en población cognitivamente sana como en pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con EA.

Así, a nivel nacional se ha descrito que en población de entre 35 y 74 años, la DiMed mejoró la salud física y mental de la población de estudio (307). En cambio, existe controversia sobre si la DiMed es capaz de proteger o retrasar la aparición de DCL o EA. Así, existen diversos estudios (89,145,308–311) que han observado una asociación significativa entre una alta adhesión a la DiMed (según la puntuaciones obtenidas en la MDS) con menor riesgo de desarrollar DCL y EA. Psaltopoulou et al. (162), que realizó un meta-análisis con el objetivo de analizar si existía asociación entre la adherencia a la DiMed y el riesgo de padecer diferentes trastornos cerebrales entre los que se analizó el deterioro cognitivo y observó que la alta adherencia a una DiMed estaba asociada a un riesgo reducido de deterioro cognitivo y depresión. En cambio, un estudio longitudinal en individuos sanos realizado en 2012 no encontró que la DiMed por sí misma protegiera contra el deterioro cognitivo, en cambio, una ingesta calórica excesiva y una elevada ingesta de grasas mono-insaturadas sí que fue un factor predictor en el desarrollo del DCL (312).

Si nos centramos en la población de estudio de nuestra muestra, existen estudios que observaron una relación directa entre la dieta y los cambios en la estructura y la actividad cerebral, así como una mayor adherencia a la DiMed se asoció con una disminución del deterioro cognitivo en pacientes con EA (313). Hallazgos similares a nuestro estudio, donde una mayor adhesión a la DiMed se ha asociado a mejor rendimiento cognitivo tras un año de seguimiento. En cambio, en el ya mencionado estudio Australiano (166), se observó una correlación significativa entre las puntuaciones iniciales de la DiMed y la variación de las puntuaciones obtenidas en el MMSE entre la puntuación inicial y la revaloración al cabo de 18 meses en los sujetos sanos; pero no se observó esta relación en cuanto a la DiMed y el estado cognitivo en las personas con EA.

Así, a pesar que algunos estudios no han encontrado relación significativa entre una alta adhesión a la DiMed y una mejora en el estado cognitivo sí que se ha demostrado que la adhesión a la DiMed puede afectar el curso de la enfermedad ya que una mayor adherencia a la DiMed se asocia, como mínimo, con menor mortalidad en EA (88).

Por lo tanto parece claro que se necesita más investigación sobre el tema, que posiblemente existen múltiples variables que pueden influir en la evolución de los pacientes y que por tanto, se deberían realizar estudios aleatorizados de intervención a largo plazo y no estudios observacionales para poder dilucidar muchos de los interrogantes que todavía existen sobre el potencial papel de la DiMed sobre la evolución cognitiva de los pacientes una vez ya cumplen criterios de demencia.

Limitaciones del estudio

9. Limitaciones del Estudio

Una de las limitaciones del presente estudio viene dada por el número de pérdidas en la fase de seguimiento y por tanto, que no se haya podido revalorar a un año a un porcentaje más alto de los pacientes que formaban parte de la muestra inicial. En el presente estudio, se había previsto un 15% de pérdidas y en base a ello se había calculado la muestra de pacientes, pero finalmente se ha producido un 28% de pérdidas en la revaloración de los pacientes, especialmente a expensas de pacientes con GDS-6 en el momento de la valoración basal, con lo que las conclusiones no son generalizables a este grupo de pacientes.

A pesar de que no es una limitación del estudio, ya que se planteó como un criterio de selección de la muestra, si que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados que se excluyeron aquellas personas que se encontraban en estadio 7 del GDS, ya que no podían asistir a la unidad, por lo tanto, este estudio no pudo proporcionar conclusiones sobre el estado nutricional de los pacientes que se encontraban en etapas muy avanzadas de la EA.

Por último y por la misma razón que se acaba de exponer, cabe destacar que otro de los factores a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados es que este estudio no puede proporcionar conclusiones sobre el estado nutricional de los pacientes con patologías asociadas que conlleven riesgo potencial de anorexia como la insuficiencia renal en tratamiento con diálisis, insuficiencia cardíaca severa o cáncer en estadios avanzados, dado que estos pacientes podían presentar alteraciones nutricionales independientemente de si padecían o no EA, por lo que puede haber llevado a subestimar la prevalencia real de malnutrición encontrada en personas con EA.

Finalmente, recordar que por el diseño y las características del estudio todos los resultados nos informan sobre correlaciones entre las distintas variables pero no de relaciones de causalidad. Este aspecto es una limitación intrínseca al diseño del estudio que será el punto de partida de nuevos proyectos de investigación.

Nuevas líneas de investigación

10. Nuevas líneas de investigación

A la finalización del presente estudio, se plantean tres líneas de investigación claras:

- a) La primera consistiría en aumentar el tiempo de seguimiento de los pacientes en fases iniciales de la enfermedad (GDS 3) para poder valorar cuales son los cambios que se producen durante el curso de la enfermedad en relación al deterioro cognitivo, conductual y funcional y el estado nutricional.
- b) La segunda línea a tener en cuenta sería realizar un estudio de intervención basado en la DiMed u otros suplementos alimentarios, para evaluar la influencia de este tipo de dieta o suplementos a lo largo de la enfermedad y así poder observar si dicha dieta puede influir o no en el estado cognitivo de los pacientes.
- c) La tercera línea consistiría en un planteamiento que permita analizar el deterioro cognitivo, conductual, funcional y el estado nutricional de las personas con EA que se encuentran institucionalizadas, permitiendo con ello y de forma complementaria al presente estudio, tener información de todos los pacientes con EA independientemente de si están atendidos por cuidadores formales o informales.

Conclusiones

11. Conclusiones

A través del análisis de los resultados se confirman parte de las dos hipótesis planteadas, dado que las personas con EA presentaban riesgo de malnutrición en un porcentaje elevado y éste peor estado nutricional se correlacionó con la situación cognitiva, conductual y funcional de los pacientes y con el grado de sobrecarga del cuidador. Por el contrario, el estado nutricional no se correlacionó con los hábitos alimentarios de los pacientes según el cuestionario CFCA abreviado. Al analizar la evolución de estos pacientes en base al estado nutricional basal mediante el MNA, no se pudo predecir la evolución cognitiva o funcional del paciente tras un año de seguimiento.

En base a los objetivos planteados se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. Más de la mitad de los pacientes (54,4%) presentaban un deterioro cognitivo leve-moderado y el 73,3% presentaban alteraciones conductuales en base al NPI. El 29,2% de los cuidadores presentaban un nivel de sobrecarga intenso de acuerdo con la Escala de Zarit.
2. El 66,3% de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad en la valoración inicial. La prevalencia de riesgo de malnutrición fue del 69,3% y el 14,9% de los pacientes presentaron malnutrición independientemente de los valores del IMC.
3. En base a la ingesta alimentaria en la valoración inicial, se observó que los pacientes presentaban un elevado consumo de alimentos de origen animal (carne, productos lácteos) mientras que presentaban un consumo muy inferior de lo recomendado de productos de origen vegetal; aun así, un consumo elevado de verduras se correlacionó con un mejor rendimiento cognitivo a nivel basal.
4. El 60% de los pacientes que presentaron un estado nutricional normal al inicio presentaban riesgo de malnutrición en la revaloración, siendo menor este empeoramiento en los pacientes con riesgo de malnutrición ya en el momento inicial. Un IMC más elevado en el momento basal se asoció a un descenso más pronunciado del estado cognitivo.
5. Ninguno de los determinantes sociales de la salud explicó por si solo el riesgo de malnutrición de los pacientes con EA, si bien; los pacientes valorados inicialmente que necesitaban ayuda para comer o que tenían dificultades para masticar presentaban peor estado funcional y peor estado conductual.

6. El 90,1% de los pacientes con EA tenían una baja adhesión a la DiMed. Tras un año de seguimiento, el 34,2% de los pacientes habían perdido entre uno y dos puntos en la MDS.
7. No se ha encontrado correlación significativa entre la adhesión a la DiMed y el estado nutricional a nivel basal. Sin embargo, una mayor adhesión a la DiMed en la valoración inicial se relacionó con mejor estado cognitivo tras un año de seguimiento.
8. Existe relación favorable entre el estado nutricional y la situación cognitiva, conductual y funcional y el grado de sobrecarga que presenta el cuidador.

Referencias bibliográficas

12. Referencias bibliográficas

1. Spijker J. L'envelliment demogràfic i les seves conseqüències en la vida quotidiana. Benestar@r. A fons. Barcelona: Diputació de Barcelona; (Envelliment Actiu). Report No.: 1. Disponible en: <https://www.diba.cat/web/benestar/llistabutlletins>.
2. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel J. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374(9696):1196-208.
3. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva; 2018.
4. Generalitat de Catalunya. Estat dels serveis socials a Catalunya. Pla estratègic de serveis socials de Catalunya 2010-2013. 2010;
5. Blanes A. La societat catalana. En IDESCAT; 1998. p. 169-83.
6. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España 2014–2064. Nota de Prensa. 2014.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra: OMS; 2015.
8. Voss JG, Thompson HJ. Health and Disease Related Biomarkers in Aging Research. *Res Gerontol Nurs*. 2009;2(2):137-48.
9. Donini L, Poggiogalle E, Pinto A, Giusti A, del Balzo V. Malnutrition in the elderly. En: Colin R, Preedy M, Preedy V, editores. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. 1st ed. Italia; 2015. p. 219.
10. OMS. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2016 [citado 6 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
11. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Demencia. Una prioridad para la salud pública. Washington DC: Organización Mundial de la Salud; 2013. 102 p.
12. PwC. Informe «Estado del Arte de la Enfermedad del Alzheimer en España». Dossier de prensa. Madrid: PwC; 2013.
13. Grillo RL, Mangone CA. Perfil de personalidad premórbida en pacientes con demencia tipo Alzheimer presintomático y pacientes con deterioro cognitivo vascular no demencial. ¿Es un factor de riesgo? *Neurol Arg*. 2010;2(1):14-20.

14. Banerjee S, Smith S, Lamping D, Harwood R, Foley B, Smith P, et al. Quality of life in dementia: more than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):146-8.
15. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2016. Improving healthcare for people living with dementia. Coverage, quality and costs now and in the future. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2016. 140 p.
16. Panza F, D'Introno A, Colacicco A, Capurso C, Parigi A, Capurso S, et al. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging*. 2006;27(7):933-40.
17. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco A, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr*. 2004;7:959-63.
18. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco A, Santamato A, Ranieri M, et al. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(1):133-158.
19. Luchsinger J, Gustafson D. Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2009;16(4):693-704.
20. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487-99.
21. Panza F, D'Introno A, Colacicco A, Capurso C, Pichichero G, Capurso S, et al. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev*. 2006;51(2):275-92.
22. Corder E, Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, Gaskell P, Small G, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* (80-). 1993;13(261 (5123)):921-3.
23. Bondi M, Edmonds E, Salmon D. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):818-31.
24. Las demencias: Esperanza en la investigación : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. [Espanol.ninds.nih.gov](http://www.espanol.ninds.nih.gov). 2019 [citado 14 February 2019]. Disponible en: <http://www.espanol.ninds.nih.gov/trastornos/demencias.htm>.
25. Martín M, Agüera L, Sánchez M, Mateos R, Franco M, Castellano M, et al. Consenso Español sobre Demencias. Martín Carrasco M, editor. [Barcelona]: SEPG. Sociedad Española de Psicogeriatría; 2005. 193 p.

26. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M, et al. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015. Las consecuencias de la demencia. Analisis de prevalencia, incidencia, coste y tendencias. Londres; 2015.
27. Molinuevo J, Peña-Casanova J. Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Barcelona: Sociedad Española de Neurología (SEN); 2009. Guía N° 8.
28. McKhann G, Knopman D, Chertkow H, Hyman B, Jack C, Kawas C, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
29. Rodríguez Vicente JM. Guía de buena práctica clínica en Alzheimer y otras demencias. Ministerio de sanidad y política social. Madrid; 2010. 166 p.
30. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15:455–532.
31. Gascón J, Reñé R, Del Barrio J, de Pedro J, Ramón J, Manubens J, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):224-34.
32. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523-32.
33. Martín M, Agüera L, Sánchez M, Mateos R, Franco M, Castellano M, et al. Consenso Español sobre Demencias. 2a ed. 2005. 193 p.
34. Fratiglioni L, Qiu C. Prevention of cognitive decline in ageing: Dementia as the target, delayed onset as the goal. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):778–779.
35. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri C. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
36. Alay M, Gaspar M, Rams N. Malaltia d'Alzheimer a Catalunya durant els anys 2000-2010. Tractament amb fàrmacs antidemència. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. 2010;31(9):157-68.

37. Alzheimer A, Stelzmann R, Schnitzlein H, Murtagh F. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, «Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde». *Clin Anat.* enero de 1995;8(6):429-31.
38. Iqbal K, Grundke I. Discoveries of tau, abnormally hyperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a personal historical perspective. *J Alzheimers Dis.* enero de 2006;9(3):219-42.
39. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron.* octubre de 2006;52(1):3-13.
40. Mott R, Hulette C. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am.* noviembre de 2005;15(4):755-65.
41. Tanzi R, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell.* febrero de 2005;120(4):545-55.
42. Carmona S, Hardy J, Guerreiro R. The genetic landscape of Alzheimer disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:395-408.
43. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005;62(10):1556–1560.
44. Beydoun M, Beydoun H, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9:204-18.
45. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing.* 2008;37:505–512.
46. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol.* 2009;66(3):300–305.
47. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(44):743–750.
48. Candeias E, Duarte A, Sebastião I, Fernandes M, Plácido A, Carvalho C, et al. Middle-Aged Diabetic Females and Males Present Distinct Susceptibility to Alzheimer Disease-like Pathology. *Mol Neurobiol.* 2017;54(8):6471–6489.
49. Gottesman, RF Schneider A, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, Knopman D, et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA.* 2017;317(14):1443–1450.

50. Norton S, Matthews F, Barnes D, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-94.
51. Lee Y, Back J, Kim S, Na D, Cheong H. Systematic review of health behavioural risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr.* 2009;3:1-14.
52. Wu Y, Fratiglioni L, Matthews F, Lobo A, Breteler M, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):116-24.
53. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(3):332-384.
54. Toribio-Díaz M, Medrano-Martínez V, Moltó-Jordá J, Beltrán-Blasco I. Red de cuidadores informales de los pacientes con demencia en la provincia de Alicante, descripción de sus características. *Neurología.* 2013;28(2):95-102.
55. Akkerman R, Ostwald S. Reducing anxiety in Alzheimer's disease family caregivers: the effectiveness of a nine-week cognitive-behavioral intervention. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias.* 2004;19(2):117-123.
56. Cuijpers P. Depressive disorders in caregivers of dementia patients: a systematic review. *Aging Ment Heal.* 2005;9(4):325-330.
57. Domínguez J, Ruíz M, Gómez I, Gallego E, Valero J, Izquierdo M. Ansiedad y depresión en cuidadores de pacientes dependientes. *Semergen.* 2012;38:16-23.
58. Delgado E, Suárez O, de Dios R, Valdespino I, Sousa Y, Braña G. Características y factores relacionados con sobrecarga en una muestra de cuidadores principales de pacientes ancianos con demencia. *Semergen.* 2014;40(2):57-64.
59. Chen C, Chang C, Chang W, Tsai N, Huang C, Chang Y, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: associations with caregiver burden and treatment outcomes. *QJM An Int J Med.* 2017;110(9):565-70.
60. Rodríguez-González A, Rodríguez-Míguez E, Duarte-Pérez A, Díaz-Sanisidro E, Barbosa-Álvarez A, Clavería A, et al. Estudio observacional transversal de la sobrecarga en cuidadoras informales y los determinantes relacionados con la atención a las personas dependientes. *Atención Primaria.* 2017;49(3):156-65.
61. Gale R. Advance Care Planning With Alzheimer's: A Tortuous Path. *Heal Aff.* 2017;36(7):1170-2.

62. Si Hassen W, Castetbon K, Cardon P, Eaux C, Nicolaou M, Lien N, et al. Socioeconomic Indicators Are Independently Associated with Nutrient Intake in French Adults: A DEDIPAC Study. *Nutrients*. 2016;8(3):158.
63. García-Calvente, MM Mateo-Rodríguez I, Maroto-Navarro G. El impacto de cuidar en la salud y la calidad de vida de las mujeres. *Gac Sanit*. 2004;18(Supl 2):83-92.
64. Xu Z, Zhang W. The Changing Pattern of Nutrition Intake by Social Class in Contemporary China, 1991-2011. *Am J Public Health*. 2017;107(11):1809-11.
65. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
66. Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. Escala Global del Deterioro (GDS) Reisberg et al. (1982, 1988) [Internet]. Disponible en: <http://www.neuropsicol.org/Protocol/gdsresb.htm>.
67. PWC. El arte de la enfermedad de Alzheimer en España. Madrid; 2012.
68. Mosconi L, Walters M, Sterling J, Quinn C, McHugh P, Andrews R, et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer's disease: a cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. *BMJ*. 2018;8(3):e019362.
69. Visvanathan R. Under-nutrition in older people: a serious and growing global problem! *J Postgr Med*. 2003;49:352-60.
70. Orsitto G. The Mini-Nutritional Assessment and Cognitive Impairment in Older People. En: *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. 2014. p. 1175-86.
71. Saka B, Kaya O, Ozturk G, Erten N, Karan M. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clin Nutr*. 2010;(29):745-8.
72. Cuervo M, Ansorena D, García A, Astiasarán I, Martínez J. Food Consumption Analysis in Spanish Elderly Based upon the Mini Nutritional Assessment Test. *Ann Nutr Metab*. 2008;52:299-307.
73. Jürschik P, Torres J, Solá R, Nuin C, Botigué T. Estado nutricional de la población mayor de Cataluña de diferentes niveles asistenciales. *Arch Latinoam Nutr*. 2009;59(1):38-46.

74. Ferrer A, Badía T, Formiga F, Almeda J, Fernández C, Pujol R, et al. Diferencias de género en el perfil de salud de una cohorte de 85 años. Estudio Octabaix. *Atención Primaria*. 2011;43(11):577-84.
75. Ricart J, Pinyol M, de Pedro B, Devant M, Benavides A. Desnutrición en pacientes en atención domiciliaria. *Atención Primaria*. 2004;34(5):238-43.
76. Gil J, Subirá C, Ramón J, González M. Oral Health-Related Quality of Life and Nutritional Status. *J Public Health Dent*. 2008;68(2):88-93.
77. Unanue S, Badia H, Rodriguez S, Sanchez P, Coderch J. Factores asociados al estado nutricional de pacientes geriátricos institucionalizados y atendidos en su domicilio. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(1):38-41.
78. Jiménez M, Sola JM, Pérez C, Turienzo MJ, Larrañaga G, Mancebo MA, Hernández MC, et al. Estudio del estado nutricional de los ancianos de Cantabria. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):345-54.
79. Lucas R, Salvà A. *Qualitat de vida a les persones grans a Catalunya*. Caixa de Catalunya, editor. Barcelona: Fundació Viure i Conviure; 2007.
80. Tur J, Colomer M, Monino M, Bonnin T, Llompart I, Pons A. Dietary intake and nutritional risk among free-living elderly people in Palma de Mallorca. *J Nutr Heal Aging*. 2005;9(6):390–396.
81. De Luis D, Lopez R, González M, Lopez J, Mora P, Castrodeza J. Group Novomet. Nutritional status in a multicenter study among institutionalized patients in Spain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:259-65.
82. Compan B, di Castri A, Plaze J, Arnaud-Battandier F. Epidemiological study of malnutrition in elderly patients in acute, sub-acute and long-term care using the MNA. *J Nutr Heal Aging*. 1999;3(3):146-51.
83. Martínez J, Cuervo M, García A, Ansorena D, Sánchez A, Martínez M, et al. Nutritional assessment interpretation on 22,007 Spanish community-dwelling elders through the Mini Nutritional Assessment test. *Public Health Nutr*. enero de 2009;12(1):82-90.
84. Droogsma E, Van Asselt D, Schölzel C, Van Steijn J, Van Walderveen P, Van der Hooft C. Nutritional status of community-dwelling elderly whit newly diagnosed Alzheimer's disease:Prevalence of malnutrion and relation of various factors to nutritional status. *J Nutr Heal Aging*. 2013;17(7):606-10.
85. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (Nutrialz Trial). *J Nutr Heal Aging*. 2013;17(4):295-9.

86. Droogsma E, Van Asselt D, De Deyn P. Weight loss and undernutrition in community- dwelling patients with Alzheimer's dementia: From population based studies to clinical management. *Z Gerontol Geriatr.* 2015;48(4):318-24.
87. Guerin O, Andrieu S, Schneider S, Milano M, Boulahssass R, Brocker P, et al. Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;(82):435–441.
88. Scarmeas N, Luchsinger J, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology.* 2007;69(11):1084-93.
89. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly J, Schupf N, Luchsinger J. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2009;66(2):216–225.
90. Organización Mundial de la Salud. Malnutrición. Datos y cifras [Internet]. 2018 [citado 23 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>.
91. Nicola A, Andreu S, Nourhashémi H, Rolland Y, Vellas B. Successful aging and nutrition. *Nutr Rev.* 2001;11:S88-92.
92. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging.* 2012;5:207-16.
93. Gilbert P, Barr P, Murphy C. Differences in olfactory and visual memory in patients with pathologically confirmed Alzheimer's disease and the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(6):835-42.
94. Nakanishi N, Hino Y, Ida O, Fukuda H, Shinsho F, Tatara K. Associations between self-assessed masticatory disability and health of community-residing elderly people. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27(5):366-71.
95. León-Sanz M, Brosa M, Planas M, García-de-Lorenzo A, Celaya-Pérez S, Hernández JÁ. PREDyCES study: The cost of hospital malnutrition in Spain. *Nutrition.* 2015; 31(9):1096-102.
96. Álvarez J, Río J, Planas M, García P, García de Lorenzo A, Calvo V, et al. Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria. 2008;23(6):536-40.
97. Auyeung T, Lee J, Kwok T, Woo J. Physical frailty predicts future cognitive decline—a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *J Nutr Heal Aging.* 2011;15(8):690–4.

98. Beasley J, LaCroix A, Neuhaus M, Huang Y, Tinker L, Woods N, et al. Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(6):1063–71.
99. Buchman A, Boyle P, Wilson R, Tang Y, Bennett D. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med.* 2007;69(5):483–9.
100. Jang, Kim J, Choi S, Lee Y, Hong C, Jeong J, et al. Body Mass Index and Mortality Rate in Korean Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2015;46(2):399-406.
101. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.
102. Villareal D, Apovian C, Kushner R, Klein S. Obesity in older adults: Technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):923-34.
103. Gutierrez J, Guallar P, Leon L, Graciani A, Banegas J, Rodriguez F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012;13:388-92.
104. Mathus-Vliegen, E Basdevant A, Finer N, Hainer V, Hauner H, Micic D, Maislos M, et al. Prevalence, Pathophysiology, Health Consequences and Treatment Options of Obesity in the Elderly: A Guideline. *Obes Facts.* 2012;5:460-83.
105. Whitmer R, Gunderson E, Barrett-Connor E, Quesenberry CJ, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: A 27 year longitudinal population based study. *BMJ.* 2005;330(7504):1360.
106. Daviglius M, Liu K, Yan L, et al. Relation of body mass index in young adulthood and middle age to Medicare expenditures in older age. *JAMA.* 2004;292:2743–9.
107. Shaw J, Tiggemann M. Dieting and working memory: preoccupying cognitions and the role of the articulatory control process. *Br J Health Psychol.* mayo de 2004;9(Pt 2):175-85.
108. Green MW, Jones AD, Smith ID, Cobain MR, Williams JMG, Healy H, et al. Impairments in working memory associated with naturalistic dieting in women: no relationship between task performance and urinary 5-HIAA levels. *Appetite.* 2003;40(2):145-53.

109. Yen PK. Relationship of dementia and body weight. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2005;26(2):79-80.
110. Marcus EL, Berry EM. Refusal to eat in the elderly. *Nutr Rev*. 1998;56:163–171.
111. Durnbaugh T, Haley B, Roberts S. Assessing problem feeding behaviors in mid-stage Alzheimer's disease. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 1996;17:63–67.
112. Gao S, Nguyen J, Hendrie H, Unverzagt F, Hake A, Smith-Gamble V, et al. Accelerated weight loss and incident dementia in an elderly African-American cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):18-25.
113. White H, McConnell E, Bales C. A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2004;5:89–97.
114. Johnson D, Wilkins C, Morris J. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63:1312–1317.
115. Berkhout A, Cools H, van Houwelingen H. The relationship between difficulties in feeding oneself and loss of weight in nursing-home patients with dementia. *Age Ageing*. septiembre de 1998;27(5):637-41.
116. Stewart R, Masaki K, Xue Q, Ai E. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2005;62:55–60.
117. Barret E, Edelstein S, Corey J, Wiederholt W. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *JAGS*. 1996;44:1147–52.
118. Cronk B, Johnson D, Burns J. Body mass index and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(2):126-30.
119. Soto M, Secher M, Gillette S, Et A. Weight Loss and Rapid Cognitive Decline in Community-Dwelling Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2011;28:647–654.
120. Buchman A, Wilson R, Bienias J, Shah R, Evans D, Bennett D. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. septiembre de 2005;65(6):892-7.
121. Guérin O, Andrieu S, Schneider SM, Cortes F, Cantet C, Gillette S VB. Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clin Nutr*. abril de 2009;28:141-6.

122. Botella J, Ferrero I. La alimentación del enfermo de Alzheimer en el ámbito familiar. *Nutr Hosp.* 2004;19(3):154-9.
123. Grundman M, Corey J, Jernigan T, Archibald S, Thal L. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology.* 1996;46:1585-91.
124. Luchsinger J, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer ' s disease. *Lancet Neurol.* 2004;3:579-87.
125. Poehlman ET, Toth MJ, Goran MI. Daily energy expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients: a doubly labeled water study. *Neurology.* 1997;48:997–1002.
126. Wolf GP, Silverstone FA, Lansey SC. Energy requirements in Alzheimer's disease patients. *Nutrition.* 1995;11:264-8.
127. Shatenstein B, Kergoat M, Reid I. Poor nutrient intakes during 1-year follow-up with community-dwelling older adults with early-stage Alzheimer dementia compared to cognitively intact matched controls. *J Am Diet Assoc.* diciembre de 2007;107:2091-9.
128. Hansen M, Waldorff F, Waldemar G. Prognostic factors for weight loss over 1-year period in patients recently diagnosed with mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011;25:269–275.
129. Gillette S, Nourhashemi F, Andrieu S, de Glisezinski I, Ousset PJ, Riviere D et al. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* marzo de 2000;71:637S-42S.
130. Rivière S, Gillette S, Andrieu S, Al E. Cognitive function and caregiver burden: predictive factors for eating behaviour disorders in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:950–955.
131. Borghi AC, de Castro VC, Marcon S CL. Sobrecarga de familiares cuidadores de ancianos con la Enfermedad de Alzheimer: un estudio comparativo. *Rev Latino-Am Enferm.* 2013;21(4):876-83.
132. Roepke S, Mausbach B, Patterson T, Von Känel R, Ancoli-Israel S, Harmell A, et al. Effects of Alzheimer caregiving on allostatic load. *J Health Psychol.* 2011;16(1):58-69.

133. von Känel R, Mausbach BT, Dimsdale JE, Mills PJ, Patterson TL, Ancoli-Israel S, Grant I. Effect of chronic dementia caregiving and major transitions in the caregiving situation on kidney function: a longitudinal study. *Psychosom Med.* 2012;74(2):214-20.
134. van der Lee J, Bakker TJ, Duivenvoorden HJ, Dröes RM. Multivariate models of subjective caregiver burden in dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014;15:76-93.
135. Legido H, Otero L, Parra D, Alvarez C, Martin J, McKee M. Will austerity cuts dismantle the Spanish healthcare system? *Brithis Med J.* 2013;346:f2363.
136. Jefatura del Estado. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia, BOE. 2006 p. 299.
137. Karanikolos M, Mladovsky P, Cylus J, Thomson S, Basu S, Stuckler D, McKee M. Financial crisis, austerity, and health in Europe. *Lancet.* 2013;381((9874),):1323-31.
138. Garcia T, Villalobos JA. Malnutrición en el anciano. Parte I: desnutrición, el viejo enemigo. *Med Int Mex.* 2012;28(1):57-64.
139. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillette S, Plaze J, Andrieu S, Cantet C, et al. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(10):1702-7.
140. Salas-Salvadó J, Torres M, Planas M, Altimir S, Pagan C, Gonzalez M, et al. Effect of oral administration of a whole formula diet on nutritional and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Clin Nutr.* 2005;24(3):390-397.
141. van Wijk N, Broersen L, de Wilde M, Hageman R, Groenendijk M, Sijben J, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimer's Dis.* 2014;38(3):459-479.
142. Ninomiya T, Ozawa M. Japanese Perspectives on Dietary Patterns and Risk of Dementia. En: Martin C, Preedy V, editores. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline.* 2014. p. 285-94.
143. Feart C, Barberger-Gateau P. Mediterranean Diet and Cognitive Health. En: Martin C, Preedy V, editores. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline.* 2014. p. 265-83.

144. Balanza R, García-Lorda P, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J, Bulló M, Salas-Salvadó J. Trends in food availability determined by the FAO's food balance sheets in Mediterranean Europe in comparison with other European areas. *Public Health Nutr.* 2007;10(2):168-76.
145. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302(6):638-48.
146. Mitrou P, Kipnis V, Thiébaud A, Reedy J, Subar A, Wirfält E, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:2461-8.
147. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation.* 2009;119:1093-100.
148. Esposito K, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with metaanalyses. *BMJ Open.* 2015;5:e008222.
149. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging.* 2005;26((suppl 1)):31-35.
150. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2599-608.
151. Márquez-Sandoval F, Bulló M, Vizmanos B, Casas-Agustench P, Salas-Salvadó J. Un patrón de alimentación saludable: la dieta mediterránea tradicional. *Antropo.* 2008;16:11-22.
152. Mallidou A, Cartie M. Nutritional habits and cognitive performance of older adults. *Nurs Manag.* 2015;22(3):27-34.
153. Martínez-Lapiscina E, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1318-25.
154. Petersson S, Philippou E. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence. *Adv Nutr.* 2016;7(5):889-904.

155. Berti V, Walters M, Sterling J, Quinn C, Logue M, Andrews R, et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology*. 2018;1-10.
156. Abellán J, Zafrilla M, Montoro S, Mulero J, Pérez A, Leal M, et al. Adherence to the «Mediterranean Diet» in Spain and Its Relationship with Cardiovascular Risk (DIMERICA Study). *Nutrients*. 2016;8(11):680.
157. Miranda O, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chil*. 2017;145:501-7.
158. Garcia R, Berenguer A, González C. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr*. 2 de enero de 2006;9(1):53-60.
159. Serra L, Maclean D, Ribas L, Brulé D, Sekula W, Prattala R, et al. Comparative analysis of nutrition data from national, household, and individual levels: results from a WHO-CINDI collaborative project in Canada, Finland, Poland, and Spain. *J Epidemiol Community Heal*. 2003;57:74-80.
160. Giuseppe S, De Rui M, Coin A, Inelmen E, Manzato E. Weight loss and Alzheimer ' s disease : temporal and aetiologic connections. *Proc Nutr Soc*. febrero de 2013;72(1):160-5.
161. Titova O, Ax E, Samantha S, Sjögrenb P, Cederholmb T, Kilander L, et al. Mediterranean diet habits in older individuals: Associations with cognitive functioning and brain volumes. *Exp Gerontol*. 2013;48:1443–1448.
162. Psaltopoulou T, Sergentanis T, Panagiotakos D, Sergentanis I, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74(4):580-91.
163. Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, et al. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1224-30.
164. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT [Internet]. 2019 [citado 23 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/faostat/en/>.
165. Féart C, Samieri C, Allès B, Barberger P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proc Nutr Soc*. marzo de 2013;72:140-52.

166. Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith S, Keogh J, Clifton P, Mathieson S, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e164.
167. Anastasiou C, Yannakoulia M, Kosmidis M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182048.
168. Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo B, D'Onofrio G, et al. Mediterranean Diet in Predementia and Dementia Syndromes. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):520-42.
169. Eskelinen M, Ngandu T, Helkala E, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(7):741-7.
170. Nurk E, Drevon C, Refsum H, Solvoll K, Vollset S, Nygård O, et al. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1470-8.
171. van Gelder B, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):1142-7.
172. Morris M, Evans D, Tangney C, Bienias J, Wilson R. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005;62(12):1849-953.
173. Kalmijn S, Feskens E, Launer L, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*. 1997;145(1):33-41.
174. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues J, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002;325(7370):932-3.
175. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues J, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007;69(20):1921-1930.
176. Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C, Bennett D, Wilson R, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60(7):940-6.

177. Huang T, Zandi P, Tucker K, Fitzpatrick A, Kuller L, Fried L, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*. 2005;65(9):1409-1414.
178. Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco A, Vendemiale G, et al. Dietary fatty acids in dementia and predementia syndromes: epidemiological evidence and possible underlying mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2010;9(2):184-99.
179. Katsiardanis K, Diamantaras, AA Dessypris N, Michelakos T, Anastasiou A, Katsiardani K, Kanavidis P, et al. Cognitive impairment and dietary habits among elders: the Velestino Study. *J Med Food*. 2013;16:343–50.
180. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon, J Purandare N, Lang I, Ukoumunne O, Llewellyn D. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review. *Epidemiology*. 2013;24(4):479–489.
181. Aridi Y, Walker J, Wright O. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(7):674.
182. Sofi F, Abbate R, Gensini G, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189–96.
183. Singh B, Parsaik A, Mielke M, Erwinc P, Knopman D, Petersen R, et al. Association of Mediterranean diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–282.
184. Chan R, Chan D, Woo J. A cross sectional study to examine the association between dietary patterns and cognitive impairment in older Chinese people in Hong Kong. *J Nutr Heal Aging*. 2013;17:757–65.
185. Samieri C, Grodstein F, Rosner B, Kang J, Cook N, Manson J, et al. Mediterranean diet and cognitive function in older age. *Epidemiology*. 2013;24:490–499.
186. Samieri C, Okereke O, Devore E, Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J Nutr*. 2013;143:493–499.

187. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, 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*. 2015;385(9984):2255-63.
188. OMS (1992), CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripción clínicas y pautas para el diagnóstico, Madrid. Ed. Méditor.
189. Blendon R, Georges J. Key findings from a five-country survey of public attitudes about Alzheimer's Disease. En: Alzheimer's Association International Conference. París: Harvard School of Public Health and Alzheimer Europe; 2011.
190. Instituto de Mayores y Servicios Sociales. Instituto de Mayores y Servicios Sociales [Internet]. 2019 [citado 23 de mayo de 2019]. Disponible en: http://imserso.es/imserso_01/index.htm.
191. Riviere S, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Vellas B. Nutrition and Alzheimer's disease. *Nutr Rev*. 1999;57:363-7.
192. Gustafson D. Adiposity and cognitive decline: underlying mechanisms. *J Alzheimer's Dis*. 2012;30(Suppl 2):S97-112.
193. Gustafson D, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, et al. 37 years of body mass index and dementia: Observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis*. 2012;28:163-71.
194. Ganguli M, Dodge H, Shen C, Pandav R, DeKosky S. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol*. 2005;62:779-784.
195. Brookmeyer R, Corrada M, Curriero F, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002;59:1764-1767.
196. Larson E, Shadlen M, Wang L, McCormick W, Bowen J, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):501-9.
197. Helzner E, Scarmeas N, Cosentino S, Tang M, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology*. 2008;71(19):1489-1495.

198. Xie J, Brayne C, Matthews F, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study collaborators. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ*. 2008;336(7638):258-62.
199. Fitzpatrick A, Kuller L, Lopez O, Kawas C, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2005;229-230:43-9.
200. Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer M. Mortality in dementia. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):153-162.
201. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues J. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154(7):642-8.
202. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore A. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(11):1109-1124.
203. Lorenzo V, Luis D. Alteraciones nutricionales en el enfermos renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*.
204. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil C, Schneider S, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(2):196-204.
205. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, SCRINIO Working group, Amerio M, Biffi R, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1919-28.
206. Bonilla-Palomas J, Gámez-López A, Anguita-Sánchez M, Castillo-Domínguez J, García-Fuertes D, Crespín-Crespín M, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Española Cardiol*. 2011;64(9):752-8.
207. Arias CN, Bou R, Ramon JM. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población fumadora que inicia tratamiento para dejar de fumar. *Rev Esp Pública*. 2000;74(2):189-98.
208. Feuerlein W, Ringer C, Kufner H, Antons K. Diagnosis of alcoholism: The Munich Alcoholism test (MALT). *Curr Alcohol*. 1979;7:137-47.
209. Secretaría General de Sanidad. *Indicadores para la evaluación de programas de control del tabaquismo*. 2010.

210. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
211. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. NIH Publ No. :01-3670.
212. Martín A, Rojano P. Conceptos y anamnesis del consumo de alcohol en la consulta de Atención Primaria. *Med Gen.* 2000;29:957-62.
213. Folstein M, Folstein S, Mchugh P. «Mini-Mental State»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
214. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the «mini-mental state» for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia.* 2001;39(11):1150-7.
215. Creavin S, Wisniewski S, Noel-Storr A, Trevelyan C, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD011145. DOI: 10.1002/1465185.
216. Escribano-Aparicio M, Pérez-Dively M, García-García F, Pérez-Martín A, Romero L, Ferrer G, et al. Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1999;34(6):311-68.
217. Tombaugh T, McIntyre N. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922-35.
218. Martínez Lage J, Berthier Torres M. *Alzheimer 2002: teoría y práctica.* Médica A, editor. Madrid; 2002.
219. Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. GDS- Reisberg 1982, 1988) [Internet]. 1999 [citado 26 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.neuropsicol.org/Protocol/gdsresb.htm>
220. Vilalta J, Lozano M, Hernández M, Llinàs J, López S, López L. Neuropsychiatric inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol.* 1999;29:15-9.

221. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14.
222. Botigué S. Comparació de tres escales de cribatge nutricional per a la gent gran de la comunitat: capacitat predictiva dels efectes adversos de desnutrició. Universitat de Lleida; 2013.
223. Norton K, Whittingham N, Carter L, Kerr D, Gore C, Marfell J. Cap 2. En: *Anthropometrica*. Sydney: University of New South Wales Press.; 1996. 25-75 p.
224. Durnin JVGA. Cap. 2. En: *Nutrition in the elderly*. Oxford: Oxford University Press; 1989. 15-32 p.
225. Morales AM. Importancia del papel de la enfermería de urgencias, en la desnutrición hospitalaria. *Ciber Rev SEEUE*. 2008;1:5.
226. Norton K, Whittingham N, Carter L, Kerr D, Gare C, Jones M. Técnicas de medición en antropometría. (2):24-60.
227. Guigoz Y, Vellas B, Garry P. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol*. 1994;4(Suppl 2):15-59.
228. Trinidad I, Fernández J, Cucó G, Biarnés E, Arija V. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutr Hosp*. 2008;23(3):242-52.
229. Hu F, Bronner L, Willett W, Stampfer M, Rexrode K, Albert C, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*. 2002;287:1815-21.
230. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist M, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and survival of elderly Greeks: a link to the past. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1346S–1350S.
231. Zarit SH, Reeve KE, Bach J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980;20:649-55.
232. Izal M, Montorio I. Evaluación del medio y del cuidador del demente. En: Del Ser T, Peña J, editor. *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: Prous Science; 1994. p. 201-2.
233. Sandman P, Adolfsson R, Nygren C, Hallmans G, Winblad B. Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1987;35:31–38.

234. Bedard M, Molloy DW, Bell R, Lever JA. Determinants and detection of low body mass index in community- dwelling adults with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2000;(12):87–98.
235. Moral Peláez I. Modelos de regresión: lineal simple y regresión logística. En: Guillén Serra A, Crespo Montero R Métodos estadísticos para enfermería nefrológica. Madrid: SEDEN; 2006. p. 195-214.
236. Spaccavento S, Del Prete M, Craca A, Fiore P. Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48:356-60.
237. Erbach G. Neurodegenerative diseases in the workplace. Library of the European Parliament. 2013. p. 1-6.
238. Fundación Alzheimer España. Fundación Alzheimer España [Internet]. 2019 [citado 23 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.alzfae.org>.
239. Tola-Arribas M, Yugueros M, Garea M, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINVALL Study. *PLoS One*. 2013;8(10):e77688.
240. de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009;9(1):55.
241. Obisesan T, Obisesan O, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(3):501-9.
242. Moonga I, Niccolini F, Wilson H, Pagano G, Politis M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1173-82.
243. Gabin J, Tambs K, Saltvedt I, Sund E, Holmen J. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):37.
244. Cifuentes D, Poittevin M, Dere E, Broquères-You D, Bonnin P, Benessiano J, et al. Hypertension accelerates the progression of Alzheimer-like pathology in a mouse model of the disease. *Hypertension*. 2015;65(1):218-24.

245. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong C. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol.* 2011;225(1):54-62.
246. Riederer P, Korczyn A, Ali S, Bajenaru O, Choi M, Chopp M, et al. The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm.* 2017;124(11):1431-54.
247. Degen C, Toro P, Schönknecht P, Sattler C, Schröder J. Diabetes mellitus type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2016;240:42-46.
248. Green R, Cupples L, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol.* 2003;60(5):753-759.
249. Defrancesco M, Marksteiner J, Kemmler G, Fleischhacker, WW Blasko I, Deisenhammer E. Severity of Depression Impacts Imminent Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2017;59(4):1439-48.
250. Kang H, Myung W, Na D, Kim S, Lee J, Han S, et al. Factors associated with caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Investig.* 2014;11(2):152-9.
251. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer, y otras demencias. *Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias.* Mad.
252. Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turón-Estrada A, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, et al. A longitudinal study of apathy in patients with Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2009;48(1):7-13.
253. Turró-Garriga O, Soler-Cors O, Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Monserrat-Vila S. Factorial distribution of the burden on caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2008;46(10):582-8.
254. Vilalta-Franch J, Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López-Pousa S. Apathy syndrome in Alzheimer's disease epidemiology: prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. *J Alzheimer's Dis.* 2013;33(2):535-43.
255. Zubenko GS, Zubenko WN, McPheson S. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2003;160:857-66.

256. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2086-93.
257. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–28.
258. Esquius M, Schwartz S, Lopez Hellin J, Andreu A, García E. Parámetros antropométricos de la población anciana. *Med Clin*. 1993;100(18):692-8.
259. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-Year Follow-up of Overweight and Risk of Alzheimer Disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1524-8.
260. Whitmer R, Gunderson E, Quesenberry CJ, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2007;5:103–109.
261. Moser V, Pike C. Obesity Accelerates Alzheimer-Related Pathology in APOE4 but not APOE3 Mice. *eNeuro*. 2017;4(3):pii: ENEURO.0077-17.2017.
262. Mazon J, de Mello A, Ferreira G, Rezin G. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sci*. 2017;182:22-8.
263. Saragat B, Buffa R, Mereu E, Succa V, Cabras S, Mereu R, et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(3):231-6.
264. Ho A, Raji C, Becker J, Lopez O, Kuller L, Hua X, et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol Aging*. 2010;31(8):1326-39.
265. Shefer G, Marcus Y, Stern N. Is obesity a brain disease? *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37((10 Pt 2)):2489-503.
266. Horie N, Serrao V, Simon S, Gascon M, Dos Santos A, Zambone M, et al. Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1104-1112.
267. Winter J, Flanagan D, McNaughton S, Nowson C. Nutrition screening of older people in a community general practice, using the MNA-SF. *J Nutr Heal Aging*. 2013;17(4):322-5.
268. Nykänen I, Lönnroos E, Kautiainen H, Sulkava R, Hartikainen S. Nutritional screening in a population-based cohort of community-dwelling older people. *Eur J Public Heal*. 2013;23(3):405-9.

269. Timpini A, Facchi E, Cossi S, Ghisla M, Romanelli G, Marengoni A. Self-reported socio-economic status, social, physical and leisure activities and risk for malnutrition in late life: a cross-sectional population-based study. *J Nutr Heal Aging*. 2011;15(3):233-8.
270. Ülger Z, Halil M, Kalan I, Yavuz B, Cankurtaran M, Güngör E, et al. Comprehensive assessment of malnutrition risk and related factors in a large group of community-dwelling older adults. *Clin Nutr*. 2010;29(4):507-11.
271. Cuervo M, García A, Ansorena D, Sánchez-Villegas A, Martínez-González, M Astiasarán I, Martínez J. Nutritional assessment interpretation on 22,007 Spanish community- dwelling elders through the Mini Nutritional Assessment test. *Public Health Nutr*. 2009;12(1):82-90.
272. Zekry D, Herrmann F, Grandjean R, Meynet M, Michel J, Gold G, et al. Demented versus non-demented very old inpatients: the same comorbidities but poorer functional and nutritional status. *Age Ageing*. 2008;37(1):83-9.
273. Ousset P, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional Status is Associated With Disease Progression in Very Mild Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(1):66-71.
274. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? *J Nutr Heal Aging*. 2006;10(6):466-85.
275. Andrieu S, Reynish W, Nourhashemi F, Ousset P, Grandjean H, Grand A, et al. Nutritional risk factors for institutional placement in Alzheimer's disease after one year follow-up. *J Nutr Heal Aging*. 2001;5(2):113-7.
276. Rivière S, Gillette-Guyonnet S, Voisin T, Reynish E, Andrieu S, Lauque S, et al. A nutritional education program could prevent weight loss and slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Nutr Heal Aging*. 2001;5(4):295-9.
277. Nourhashemi F, Amouyal-Barkate K, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Vellas B, Group RF. Living alone with Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analysis in the REAL.FR Study. *J Nutr Heal Aging*. 2005;9(2):117-20.
278. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Micas M, Ousset P, et al. The REAL.FR research program on Alzheimer's disease and its management: methods and preliminary results. *J Nutr Heal Aging*. 2013;7(2):91-6.

279. Saura-Calixto F, Goñi I. Antioxidant capacity of the Spanish Mediterranean diet. *Food Chem.* 2006;94(3):442-7.
280. Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, et al. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1634-1642.
281. Kang J, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol.* 2005;57(5):713-20.
282. Morris M, Evans D, Tangney C, Bienias J, Wilson R. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology.* 2006;67(8):1370-1376.
283. Vatassery G. Vitamin E and other endogenous antioxidants in the central nervous system. *Geriatrics.* 1998;53(1):S25-27.
284. Devore E, Grodstein F, van Rooij F, Hofman A, Stampfer M, Witteman J, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol.* 2010;67(7):819-25.
285. Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C, Wilson R. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol.* 2002;59(7):1125-32.
286. Morón C, Schjtman A. Evolución del consumo de alimentos en América Latina. En: *Producción y manejo de datos de composición química de alimentos en nutrición.* Chile: Universidad de Chile. FAO; 1997.
287. Vercambre M, Boutron-Ruault M, Ritchie K, Clavel-Chapelon F, Berr C. Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. *Br J Nutr.* 2009;102(3):419-27.
288. Guerin O, Soto M, Brocker P, Robert P, Benoit M, Vellas B. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: Results after one year (The real french study group). *J Nutr Health Aging.* 2005;9(2):81-4.
289. Isaia G, Mondino S, Germinara C, Cappa G, Aimonino-Ricauda N, Bo M, et al. Malnutrition in an elderly demented population living at home. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(3):249-51.
290. Fonareva I, Oken B. Physiological and functional consequences of caregiving for relatives with dementia. *Int Psychogeriatr Assoc.* 2014;26(5):725–747.

291. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(3):332-384.
292. Besser L, Gill D, Monsell S, Brenowitz W, Meranus D, Kukull W, et al. faster clinical progression and those with higher baseline BMI experienced slower clinical progression. Differences in results between the three studies and ours are likely due to selection of predictor and outcome measures and the populations within whic. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(1):36-43.
293. Eldholm R, Barca M, Persson K, Knapskog A, Kersten H, Engedal K, et al. Progression of Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study in Norwegian Memory Clinics. *J Alzheimer's Dis.* 2018;61(3):1221-32.
294. Tschanz J, Corcoran C, Schwartz S, Treiber K, Green R, Norton M, et al. Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: the Cache County Dementia Progression study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(6):532-42.
295. Altimir S, Amado E, Baena JM, Bonet S, Cardoner N, Fort I, et al. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2016. (Pautes d'harmonització farmacoterapèutica PHF-APC. N.01/201.
296. Grabher B. Effects of Alzheimer Disease on Patients and Their Family. *J Nucl Med Technol.* 2018;46(4):335-40.
297. Schmidt R, Hayn M, Reinhart B, Roob G, Schmidt H, Schumacher M, et al. Plasma antioxidants and cognitive performance in middle-aged and older adults: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46(11):1407-10.
298. Cattin L, Bordin P, Fonda M, Adamo C, Barbone F, Bovenzi M, et al. Factors associated with cognitive impairment among older Italian inpatients. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (G.I.F.A.). *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(11):1324-30.
299. Jama JW, Launer LJ, Witteman JCM, den Breeijen JH, Breteler MMB, Grobbee DE, et al. Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of Ooder persons: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1996;144(3):275-80.
300. Gale C, Martyn C, Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *Br Med J.* 1996;312:608–611.

301. Lee L, Tsai A. Mini-Nutritional-Assessment (MNA) without body mass index (BMI) predicts functional disability in elderly Taiwanese. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(3):e405-10.
302. Leung D, Leung A, Chi I. Factors associated with chewing problems and oral dryness among older Chinese people in Hong Kong. *Gerodontology.* 2016;33(1):106-15.
303. Feldblum I, Alemán L, Castel H, Harman-Boehm I, Bilenko N, Eisinger M, et al. Características de los pacientes médicos mayores desnutridos y la identificación de factores predictivos del estado de desnutrición. *Nutr J.* 2007;6:37.
304. Aziz N, van der Marck M, Pijl H, Olde Rikkert M, Bloem B, Roos R. Weight loss in neurodegenerative disorders. *J Neurol.* 2008;255(12):1872-80.
305. Krzysińska-Siemaszko R, Mossakowska M, Skalska A, Klich-Rączka A, Tobis S, Szybalska A, Cylkowska-Nowak M, et al. Social and economic correlates of malnutrition in Polish elderly population: the results of PolSenior study. *J Nutr Heal Aging.* 2015;19(4):397-402.
306. Ruiz P, Aparicio V, Fernández M, Moratalla N, Gregorio E, Aranda P. Mediterranean countries facing the Mediterranean diet, are we still on track? The example of Southern Spain midlife women. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2523-32.
307. Munoz M, Fito M, Marrugat J, Covas M, Schroder H, Investigators RH. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr.* 2009;101(12):1821-1827.
308. Roberts R, Geda Y, Cerhan J, Knopman D, Cha R, Christianson T, et al. Vegetables, unsaturated fats, moderate alcohol intake, and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(5):413-23.
309. Scarmeas N, Stern Y, Tang M, Mayeux R, Luchsinger J. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006;59(6):912-21.
310. Cherbuin N, Anstey K. The Mediterranean diet is not related to cognitive change in a large prospective investigation: the PATH Through Life study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(7):635-639.
311. Cherbuin N, Kumar R, Anstey K. Caloric intake, but not the Mediterranean diet, is associated with cognition and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(4):S691.

312. Cherbuin N, Anstey K. The Mediterranean diet is not related to cognitive change in a large prospective investigation: the PATH Through Life study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(7):635-9.
313. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo B, Valiani V, Agosti P, et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis*. 2017;59(3):815-49.

Anexos

13. Anexos

13.1. Mini mental state examination (MMSE)

Fuente: Basado en Lobo et al. (1979).

ORIENTACIÓN

¿En qué número y día de la semana, mes, año y estación estamos?		5
¿Dónde está Ud. ahora? (lugar, hospital, ciudad, provincia, país).		5

REGISTRO

Nombrar tres objetos lentamente. EJ: casa, zapato, papel.		3
---	--	---

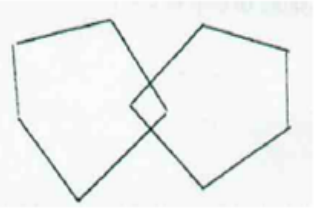
ATENCIÓN Y CALCULO

Múltiplos de siete de atrás hacia delante:	93	86	79	72	65				5
Deletrear de atrás hacia delante la palabra mundo.									

MEMORIA

Repetir los objetos nombrados anteriormente (casa, zapato, papel).		3
--	--	---

LENGUAJE

Mostrar un lápiz y un reloj, preguntar sus respectivos nombres		2
Repetir: tres perros en un trigal.		1
Indicar: Tome el papel con su mano derecha, dóblelo a la mitad y póngalo en el suelo.		3
Lea y obedezca lo siguiente: -CIERRE LOS OJOS-		1
Escriba una oración.		1
Copie este dibujo		1
		
Puntuación total:		30

13.2. Escala global de deterioro (GDS)

Fuente: Reisberg et al. (1982).

Esta escala gradúa la demencia de tipo Alzheimer en 7 estadios. Los cuales se detallan a continuación:

<u>Estadio</u>	<u>Déficit cognitivo</u>	<u>Características clínicas</u>
GDS 1	Inexistente (Ausencia de déficit cognitivo)	Normal. MEC:30-35
GDS 2	Muy leve	Olvidos subjetivos, pero con exploración normal. Normal para de la edad. MEC:25-30
GDS 3	Leve	Dificultad en el trabajo, en la comunicación verbal o al recorrer lugares poco familiares; detectable por la familia; déficit sutil de memoria en la exploración. Deterioro límite. MEC:20-27
GDS 4	Moderado	Disminución de la capacidad para viajar, para contar o para recordar acontecimientos recientes. Enfermedad de Alzheimer leve. MEC: 16-23
GDS 5	Moderadamente grave	Necesita ayuda para elegir la ropa; desorientación en tiempo o espacio; recuerda peor el nombre de sus nietos. Enfermedad de Alzheimer moderada. MEC:10-19
GDS 6	Grave	Necesita supervisión para comer y asearse, posible incontinencia; desorientación en tiempo, espacio y posiblemente en identidad. Pueden identificar-se 5 sub-

estadios:

- a) Dificultad para vestirse.
- b) Dificultad para bañarse solo.
- c) Dificultad para lavarse y arreglarse solo.
- d) Disminución de la continencia urinaria.
- e) Disminución de la continencia fecal.

Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave. MEC:0-12

GDS 7

Muy Grave

Pérdida importante de la capacidad verbal, incontinencia y rigidez motora. Se especifican 6 sub-estadios:

- a) Capacidad de habla limitada aproximadamente a 6 palabras.
- b) Capacidad de habla a una única palabra.
- c) Pérdida de la capacidad de para caminar solo sin ayuda.
- d) Pérdida de la capacidad para levantarse y sentarse sin ayuda.
- e) Pérdida de la capacidad para sonreír.
- f) Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida.

Enfermedad de Alzheimer grave. MEC: 0

Comentarios:

GDS-1 (Ausencia de alteración cognitiva): Ausencia de quejas subjetivas y de trastornos evidentes de memoria.

GDS-2 (Disminución cognitiva muy leve):

- Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en: olvido de dónde ha colocado objetos familiares, olvido de nombres previamente bien conocidos.
- No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.
- No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.
- Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.

GDS-3 (Defecto cognitivo leve):

- Primeros defectos claros. Manifestaciones en una o más de estas áreas: el paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar, los compañeros detectan rendimiento laboral pobre, las personas más cercanas aprecian defectos en la evocación de palabras y nombres, al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material, capacidad muy disminuida en el recuerdo de conocidos nuevos, perder o colocar en un lugar erróneo un objeto de valor, hacerse evidente un defecto de concentración en la exploración clínica.
- Un defecto objetivo de memoria sólo se observa con entrevista intensiva.
- Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.
- Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.

GDS-4 (Defecto cognitivo moderado):

- Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes: conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes, el paciente puede presentar

cierto déficit en el recuerdo de su historia personal, defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de sietes, capacidad disminuida para viajes, finanza, etc.

- Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes: orientación en tiempo y persona, reconocimiento de personas y caras familiares, capacidad de desplazarse a lugares familiares, incapacidad para realizar las tareas complejas, la negociación es el mecanismo de defensa dominante, disminución de afecto y abandono en situaciones más exigentes.

GDS-5 (Defecto cognitivo moderado-grave):

- El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.
- No recuerda datos relevantes de su vida actual: dirección, teléfono, etc.
- Es frecuente cierta desorientación en el tiempo: fecha, día, etc.
- Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2.
- Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.
- Invariablemente sabes su nombre y generalmente el de su esposo/marido e hijos.
- No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados.

GDS-6 (Defecto cognitivo grave):

- Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la esposa/marido, de la que por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.
- Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.
- Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada pero muy fragmentaria.
- Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.
- Puede ser incapaz de contar hasta diez hacia atrás y a veces hacia delante.

- Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas. Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.
- El ritmo diurno está frecuentemente alterado.
- Casi siempre recuerda su nombre.
- Frecuentemente sigue siendo incapaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.
- Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como: conducta delirante (puede hablar con personas inexistentes, etc), síntomas obsesivos como actividades repetitivas de limpieza, síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta previamente inexistente, abulia cognitiva, pérdida de deseo, falta de elaboración de pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

GDS-7 (Defecto cognitivo muy grave):

- Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas; en las últimas frases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.
- Incontinencia de orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.
- Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas como la deambulación.
- El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que hay que hacer. Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

13.3. Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)

Fuente: Cummings et al. (1994)/ Vilalta et al. (1999).

Para conocer el trastornos neuropsiquiátricos:

Trastorno	No Valorable (Marcar)	Frecuencia	Gravedad	Total (Frecuencia x Gravedad)
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión/disforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia/júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía/indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad/labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Puntuación total				

Multiplicar frecuencia por gravedad (Máxima puntuación: 120).

Frecuencia:

0 = Ausente

1 = Ocasionalmente (menos de una vez por semana)

2 = A menudo (alrededor de una vez por semana)

3 = Frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario)

4 = Muy frecuentemente (a diario o continuamente)

Gravedad:

1 = Leve (provoca poca molestia al paciente)

2 = Moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador)

3 = Grave (muy molesto para el paciente, y difícil de redirigir)

13.4. Mini Nutritional Assessment (MNA)

Fuente: Guigoz et al. (1994).

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

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

Cribaje	
A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltado apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual	<input type="checkbox"/>
B Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>
C Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla) ² en kg/m ²) 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición	
Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R	
Evaluación	
G El paciente vive independiente en su domicilio? 1 = sí 0 = no	<input type="checkbox"/>
H Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
I Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
J Cuántas comidas completas toma al día? 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	<input type="checkbox"/>
K Consume el paciente • productos lácteos al menos una vez al día? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • carne, pescado o aves, diariamente? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0.0 = 0 o 1 siles 0.5 = 2 siles 1.0 = 3 siles	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	<input type="checkbox"/>
O Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	<input type="checkbox"/>
P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Circunferencia braquial (CB en cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Evaluación (máx. 16 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cribaje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación global (máx. 30 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación del estado nutricional	
De 24 a 30 puntos <input type="checkbox"/>	estado nutricional normal
De 17 a 23.5 puntos <input type="checkbox"/>	riesgo de malnutrición
Menos de 17 puntos <input type="checkbox"/>	malnutrición

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

13.5. Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario (CFCA)

Fuente: Trinidad et al. (2008).

LISTADO DE ALIMENTOS	¿CUÁNTAS VECES COME?	
	A LA SEMANA	AL MES
Leche		
Yogur		
Chocolate: tableta, bombones, "Kit Kat", "Mars"...		
Cereales inflados de desayuno ("Corn-Flakes", "Kellog's")		
Galletas tipo "maría"		
Galletas con chocolate, crema...		
Magdalenas, bizcocho...		
Ensamada, donut, croissant...		
	A LA SEMANA	AL MES
Ensalada: lechuga, tomate, escarola...		
Judías verdes, acelgas o espinacas		
Verduras de guarnición: berenjena, champiñones		
Patatas al horno, fritas o hervidas		
Legumbres: lentejas, garbanzos, judías...		
Arroz blanco, paella		
Pasta: fideos, macarrones, espaguetis...		
Sopas y cremas		
	A LA SEMANA	AL MES
Huevos		
Pollo o pavo		
Ternera, cerdo, cordero (bistec, empanada,...)		
Came picada, longaliza, hamburguesa		
Pescado blanco: merluza, mero...		
Pescado azul: sardinas, atún, salmón...		
Marisco: mejillones, gambas, langostinos, calamares...		
Croquetas, empanadillas, pizza		
Pan (en bocadillo, con las comidas,...)		
	A LA SEMANA	AL MES
Jamón salado, dulce, embutidos		
Queso blanco o fresco (Burgos,...) o bajo en calorías		
Otros quesos: curados o semicurado, cremosos		
	A LA SEMANA	AL MES
Frutas cítricas: naranja, mandarina...		
Otras frutas: manzana, pera, melocotón, plátano...		
Frutas en conserva (en almíbar...)		
Zumos de fruta natural		
Zumos de fruta comercial		
Frutos secos: cacahuets, avellanas, almendras...		
Postres lácteos: natillas, flan, requesón		
Pasteles de crema o chocolate		
Bolsas de aperitivos ("chips", "chetos", "fritos"...)		
Golosinas: gominolas, caramelos...		
Helados		
	A LA SEMANA	AL MES
Bebidas azucaradas ("coca-cola", "Fanta"...)		
Bebidas bajas en calorías (coca-cola light...)		
Vino, sangría		
Cerveza		
Cerveza sin alcohol		
Bebidas destiladas: whisky, ginebra, coñac...		

13.6. Escala de Zarit

Fuente: Izal y Montoro (1994).

Indicación: Medir el grado de sobrecarga subjetiva de los cuidadores de ancianos afectados de trastornos mentales.

Administración: consta de 22 ítemes relacionados con las sensaciones del cuidador cuando cuida a otra persona, cada uno de los cuales se puntúa en un gradiente de frecuencia que va desde 1 (nunca) a 5 (casi siempre). Autoadministrada.

Interpretación:

- <47: No sobrecarga
- 47 a 55: Sobrecarga leve
- >55: Sobrecarga intensa

Test de ZARIT-Escala de sobrecarga del cuidador

¿Piensa que su familiar le pide más ayuda de la que realmente necesita?	
¿Piensa que debido al tiempo que dedica a su familiar no tiene suficiente tiempo para Vd.?	
¿Se siente agobiado por intentar compatibilizar el cuidado de su familiar con otras responsabilidades (trabajo, familia)?	
¿Siente vergüenza por la conducta de su familiar?	
¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?	
¿Piensa que el cuidar de su familiar afecta negativamente la relación que usted tiene con otros miembros de su familia?	
¿Tiene miedo por el futuro de su familiar?	
¿Piensa que su familiar depende de Vd.?	
¿Se siente tenso cuando está cerca de su familiar?	
¿Piensa que su salud ha empeorado debido a tener que cuidar de su familiar?	
¿Piensa que no tiene tanta intimidad como le gustaría debido a tener que cuidar de su familiar?	
¿Piensa que su vida social se ha visto afectada negativamente por tener que cuidar de su familiar?	
¿Se siente incómodo por distanciarse de sus amistades debido a tener que cuidar de su familiar?	
¿Piensa que su familiar le considera a usted la única persona que le puede cuidar?	
¿Piensa que no tiene suficientes ingresos económicos para los gastos de cuidar a su familiar, además de sus otros gastos?	
¿Piensa que no será capaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?	
¿Se siente que ha perdido el control de su vida desde que comenzó la enfermedad de su familiar?	
¿Desearía poder dejar el cuidado de su familiar a otra persona?	
¿Se siente indeciso sobre qué hacer con su familiar?	
¿Piensa que debería hacer más por su familiar?	
¿Piensa que podría cuidar mejor de su familiar?	
¿Globalmente, ¿qué grado de "carga" experimenta por el hecho de cuidar a su familiar?	
Total	

13.7. Hoja de información para el paciente y el familiar

TITULO DEL PROYECTO: Valorar la evolución del estado nutricional y su relación con la función cognitiva, conductual y funcional de las personas con Enfermedad de Alzheimer.

Usted está siendo valorado por presentar Enfermedad de Alzheimer que se caracteriza por la pérdida de memoria reciente de forma progresiva a la que se pueden asociar otros síntomas como alteraciones en el lenguaje, desorientación temporo-espacial y alteraciones conductuales.

Las alteraciones nutricionales en estos pacientes son muy frecuentes. Sabemos que hasta un 50% de los pacientes presentan problemas de nutrición que habitualmente no son detectados en la práctica clínica habitual.

En caso de detectar una situación de desnutrición en el contexto del estudio se realizarán las medidas oportunas para solucionar dicha situación.

La Unidad de Trastornos Cognitivos de Lleida realiza un estudio sobre la relación entre la situación cognitiva, funcional y conductual de los pacientes y su estado nutricional.

Los resultados del presente estudio no tienen que conducir de forma directa a la obtención de un tratamiento para los pacientes, pero podrán ayudar a comprender mejor las causas de la enfermedad y ser la base del desarrollo en el futuro de nuevas estrategias de terapia en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

Los resultados individuales del proyecto serán totalmente confidenciales y no serán transmitidos a terceras personas.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. La no participación no supone ningún cambio en la atención médica que recibirán estos pacientes.

Le pedimos la autorización para la utilización de los datos obtenidos en este estudio, con finalidades científicas y de investigación. De este modo podremos obtener información útil en el futuro, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de este tipo de trastornos.

A pesar que usted probablemente no se podrá beneficiar de los posibles avances de nuestra investigación, sí que pueden ser importantes para otros pacientes en el futuro. En todo caso, si aparecen resultados que puedan ser importantes para usted, le serán comunicados.

También le pedimos la autorización para la obtención de datos de su historia personal.

Los datos que guardaremos para la investigación solo serán utilizados con esta finalidad y se respetará escrupulosamente la confidencialidad de los datos. Se le solicitará la autorización para cualquier otra posible utilización de las mismas.

Muchas gracias.

13.8. Consentimiento informado:

13.8.1: Consentimiento Informado del paciente:

Valorar la evolución del estado nutricional y su relación con la función cognitiva, conductual y funcional de las personas con Enfermedad de Alzheimer

El Sr. /La Sra.....

(Nombre y apellidos del paciente)

He tenido la oportunidad de leer la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He hablado con.....

(Nombre de la investigadora)

- Comprendo que mi participación es voluntaria, que el hecho de no participar en el estudio no repercutirá en mi atención médica y que este estudio no va a suponer ningún beneficio directo.
- Puedo retirarme del estudio cuando lo desee, sin tener que dar explicaciones de los motivos que tenga para ello y sin que esto repercuta en la atención médica que reciba.
- La información obtenida en el estudio es confidencial.
- El estudio y sus procedimientos han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la región sanitaria de Lleida.

____/____/____

Fecha

Nombre y firma del paciente o representante

____/____/____

Fecha

Nombre y firma de la investigadora

13.8.2 Consentimiento informado del familiar responsable:

Valorar la evolución del estado nutricional y su relación con la función cognitiva, conductual y funcional de las personas con Enfermedad de Alzheimer

El Sr. /La Sra.....

(Nombre y apellidos del familiar responsable)

He tenido la oportunidad de leer la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He hablado con.....

(Nombre de la investigadora)

- Comprendo que mi participación es voluntaria, que el hecho de no participar en el estudio no repercutirá en mi atención médica y que este estudio no va a suponer ningún beneficio directo.
- Puedo retirarme del estudio cuando lo desee, sin tener que dar explicaciones de los motivos que tenga para ello y sin que esto repercuta en la atención médica que reciba.
- La información obtenida en el estudio es confidencial.
- El estudio y sus procedimientos han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la región sanitaria de Lleida.

___/___/___

Fecha

Nombre y firma del paciente o representante

___/___/___

Fecha

Nombre y firma de la investigadora

13.9. Cuaderno recogida de datos

Núm. de paciente: _____

Fecha de visita: _____

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

Fecha de nacimiento: __/__/____

Sexo: Hombre Mujer

Edad de escolarización:

Nivel de estudios: Analfabeto (no sabe leer ni escribir).

Analfabeto funcional.

Estudios primarios.

Bachillerato.

Superior.

Otros (especificar): _____

Fumador: Si No

Ex fumador

Número de cigarrillos:

Enolismo: Si No Gramos de OH.....

Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas: ____/____

Fecha de diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer: ____/____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

-Alzheimer en mayores de 65 años: Si No

- Alzheimer en menores de 65 años: Si No

- Demencia fronto-temporal: Si No

ANTECEDENTES PERSONALES:

HTA: Si No

DM: Si No

Dislipemia: Si No

ACV: Si No

Hipotiroidismo: Si No

Síndrome depresivo: Si No
Enolismo: Si No

DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

Altura:

Peso:

Circunferencia cintura:

Circunferencia parte superior del brazo:

Pliegue cutáneo del tríceps:

Circunferencia de la pantorrilla:

ESCALAS DE VALORACIÓN:

- **MINI-EXAMEN DEL ESTADO MENTAL (MMSE)**

Puntuación total:

- **GDS**

Puntuación total:

- **NPI**

-Delirios:

-Alucinaciones:

-Agitación:

-Depresión/disforia:

-Ansiedad:

-Euforia/júbilo:

-Apatía/indiferencia:

-Desinhibición:

-Irritabilidad/labilidad:

-Conducta motora sin fragilidad:

Puntuación total:

- **MNA**

Puntuación total:

- **CFCA**

Paciente come acompañado: SI/NO

Necesita ayuda para comer: SI/NO

Prepara el las comidas: SI/NO

Presenta dificultades para masticar: SI/NO

Nivel renta paciente:

- Menos de 600 euros
- Entre 600-1000 euros
- Entre 1000-1600 euros
- Más de 1600 euros

Nivel renta cuidador principal:

- Menos de 600 euros
- Entre 600-1000 euros
- Entre 1000-1600 euros
- Más de 1600 euros

13.10. Carta presentación CEIC

A/A Presidente del CEIC de la Región Sanitaria de Lleida

Hospital Universitario Arnau de Vilanova

C/ Alcalde Rovira Roure, 81

Lleida

Lleida 3 de diciembre de 2013,

Mariona Rocaspana Garcia, con DNI 47694820L como investigadora principal del proyecto titulado "Relación entre el estado cognitivo, conductual y funcional y el estado nutricional en pacientes con Enfermedad de Alzheimer", solicita la valoración por parte del Comité Ético de Investigación Científica (CEIC) para la realización de dicho proyecto del que se adjunta copia.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mariona Rocaspana Garcia', is centered on a light blue rectangular background.

Mariona Rocaspana Garcia

13.11. Aprobación del estudio por parte del CEIC



El Comité Ético de Investigación Clínica en la reunión de 26 de junio de 2014, acta 10/2014, informó favorablemente la solicitud del proyecto de investigación titulado: **“Relación del estado cognitivoconductual con la situación nutricional en pacientes con Enfermedad de Alzheimer”**, con la Sra. Mariona Rocaspana como investigadora en el Hospital Santa Maria y consideró que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y que están justificados los riesgos y molestias previsibles para los sujetos participantes.
- La capacidad del investigador y los medios de que dispone son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado de los sujetos que participan en el estudio.

Lleida, 27 de junio de 2014



Joan Antoni Schoenenberger
Presidente




13.12. Carta autorización del centro donde se ha realizado el estudio



LLeida 15 de desembre del 2013,

Dr. Gerard Piñol Ripoll, como a Coordinador de la Unitat de Trastorns Cognitius acepta a que Mariona Rocaspana dugui a terme el projecte titulat “Relación entre el estado cognitivo, el conductual y el funcional y el estado nutricional en pacientes con Enfermedad de Alzheimer” entre els pacients que son valorats a la Unitat de Trastorns Cognitius i que acceptin participar en l'estudi previ la firma del consentiment informat.



Dr. Gerard Piñol Ripoll
Coordinador Unitat de Trastorns Cognitius
Hospital Santa Maria de Lleida

13.13. Publicación científica



Study of community-living Alzheimer's patients' adherence to the Mediterranean diet and risks of malnutrition at different disease stages

Mariona Rocaspana-García¹, Joan Blanco-Blanco², Alfonso Arias-Pastor³,
Montserrat Gea-Sánchez² and Gerard Piñol-Ripoll³

¹ University of Lleida, Faculty of Nursing and Physiotherapy, GRECS-IRBLeida, Lleida, Spain

² GESEC Research Group, Faculty of Nursing and Physiotherapy, University of Lleida, Health Care Research Group (GRECS), Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLeida), Lleida, Spain

³ Unit of Cognitive Disorders, Santa Maria University Hospital, Clinical Neuroscience Research, Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLeida), Lleida, Spain

ABSTRACT

Background. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that is characterized by deficits in episodic memory. It is the most common form of dementia and affects 50–70% of patients with cognitive impairments over the age of 65. Elderly people are particularly susceptible to malnutrition and that risk is even higher in patients with AD. This study assessed the nutritional status of patients with AD at different stages of AD and explored how that status correlated with cognitive, functional and behavioural variables and caregiver overburden. The characteristics of the diet and the degree of adherence to the Mediterranean diet were also analysed.

Methods. This was a cross-sectional study that was representative of the general population and it was carried out in the Unit of Cognitive Disorders, Lleida, Spain. The participants were 111 subjects with AD who were aged 65 and over and still living at home. The subjects' nutritional status was assessed using the Mini Nutritional Assessment (MNA) and Controlling Nutritional Status system. The monthly food intake was estimated using the short Food Frequency Questionnaire and adherence to the Mediterranean diet was evaluated using the Mediterranean Diet Score. The Mini Mental State Examination (MMSE), Global Deterioration Scale, Neuropsychiatric Inventory (NPI) and Zarit Burden Interview (ZBI) were also used.

Results. We found that 68% of the subjects presented with a risk of malnutrition and 19% were malnourished according to the MNA scale. Patients ate a higher quantity of meat and dairy products than recommended and fewer products from the remaining healthier food groups. Of the 111 subjects, 73% showed low adherence to the Mediterranean diet and 27% showed moderate adherence. There was a partial correlation between nutritional status and the MMSE when the data were adjusted for age and sex ($r = 0.318$; $p = 0.001$) and inverse correlations were found for functional status ($r = -0.283$; $p = 0.004$) and the NPI ($r = -0.409$; $p = 0.000$) and ZBI scales ($r = -0.433$; $p = 0.000$) when they were adjusted using the same variables. The ZBI scale (OR 1.08, 95% CI [1.01–1.15]) showed an increase in the risk of malnutrition in the multivariate analysis.

Submitted 23 February 2018

Accepted 12 June 2018

Published 6 July 2018

Corresponding author

Joan Blanco-Blanco,
joan.blanco@dif.udl.cat

Academic editor

Paula Moreira

Additional Information and
Declarations can be found on
page 12

DOI 10.7717/peerj.5150

© Copyright

2018 Rocaspana-García et al.

Distributed under

Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

How to cite this article Rocaspana-García et al. (2018), Study of community-living Alzheimer's patients' adherence to the Mediterranean diet and risks of malnutrition at different disease stages. PeerJ 6:e5150; DOI 10.7717/peerj.5150

Discussion. Alterations in nutritional status were more common during the advanced stages of AD and were also associated with behavioural changes and caregiver overburden. Low adherence to traditional healthy diets in Mediterranean countries and food intake profiles should be considered when managing patients with AD. Other countries can use the results to examine diets in people with AD that are high in meat and dairy and low in healthy food groups like fruit and vegetables.

Subjects Cognitive Disorders, Epidemiology, Geriatrics, Nursing, Nutrition

Keywords Alzheimer's disease, Mediterranean diet, Nutrition Assessment, Nutritional Status, Cognition

INTRODUCTION

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disease that is characterised by episodic memory loss and alterations in other cognitive domains, such as language, praxia and executive functions. Patients also display a great variety of psychological and behavioural symptoms, such as apathy, depression and hallucinations (McKhann *et al.*, 2011). AD is the most frequent form of dementia and it accounts for 50–70% of patients with cognitive impairment over the age of 65 (Winblad *et al.*, 2016). Studies have shown that the incidence of AD increases exponentially with age, with a prevalence of between 6–8% at 65 years of age and 30% from the age of 85 (Fratiglioni & Qiu, 2011; Prince *et al.*, 2013).

Although its aetiology is not precisely known, amyloid accumulation is the most frequent and specific pathological alteration of the disease and this plays a role in the development of all the physiopathological processes that are triggered during AD. However, there are multiple factors that can promote, or enhance, the development of the disease and these include female sex, age and all the cardiovascular risk factors, including high blood pressure, diabetes, insulin resistance, hypercholesterolemia, obesity, smoking, physical exercise and diet (Kivipelto *et al.*, 2005; Beydoun, Beydoun & Wang, 2008; Peters *et al.*, 2008; Craft, 2009; Etgen *et al.*, 2011; Candeias *et al.*, 2017; Gottesman *et al.*, 2017). Studies have indicated that patients with AD present with weight loss years before the onset of the disease (White, McConnell & Bales, 2004; Knopman *et al.*, 2007; Gao *et al.*, 2011). Once the disease has started to develop, people with AD have problems related to buying food and preparing meals and even remembering whether or not they have eaten. When AD reaches the more advanced stages, patients need help to eat, because they experience eating behaviour disorders, such as difficulties swallowing and, or, chewing (Doty, 2001; Luchsinger & Mayeux, 2004; Shatenstein, Kergoat & Reid, 2007). All these factors may have an impact on the patients' nutritional status.

Even in developed societies, elderly people are particularly susceptible to the risk of malnutrition (Saka *et al.*, 2010) and this risk is even higher in patients with AD, where the prevalence of malnutrition ranges between 14–41% (Cuervo *et al.*, 2009; Roque, Salva & Vellas, 2013; Droogsma *et al.*, 2013). Several studies have proved that malnutrition, weight loss and cachexia are associated with cognitive dysfunction, a decrease in an individual's capacity to carry out daily activities and an increase in morbidity and mortality,

(Guerin et al., 2005a; Droogsma, Van Asselt & De Deyn, 2015). Therefore, an appropriate nutritional intervention is vital if the disease is to be correctly managed (Scarmeas et al., 2009a; Scarmeas et al., 2009b). The Mediterranean diet provides key elements for the maintenance of cerebral structures and functions, such as omega-3 fatty acids, folic acid, carotenoids and vitamin E (Serra et al., 2003; Garcia, Berenguer & González, 2006; Giuseppe et al., 2013). Although it varies by country and regions, the Mediterranean diet is high in vegetables, fruits, legumes, nuts, beans, cereals, grains, fish and unsaturated fats, such as olive oil. In contrast, it usually includes a low intake of meat and dairy foods.

However, studies have also shown that this diet is increasingly difficult to adhere to, even in Mediterranean countries, due to social and occupational changes as people move around and enjoy more varied cuisines. These difficulties are enhanced in patients with AD, as they find it hard to prepare their own meals (Abellán et al., 2016).

In view of these existing issues, many questions have remained unresolved with regard to the relationship between nutrition and cognition in AD patients. The purpose of this study was to: (i) evaluate patients' nutritional status at different stages of AD, (ii) evaluate their adherence to the Mediterranean diet and (iii), correlate the links between nutritional status and several aspects of AD, such as cognition, behavioural symptoms, functionality and the caregivers' burden.

MATERIALS AND METHODS

Ethical standards

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the medical ethics committee of the Hospital Universitario de Santa María in Lleida (ref number 1276). All patients and caregivers provided written, informed consent.

Study design and population

This was an observational study that prospectively and consecutively recruited 111 subjects who lived in their own homes and attended the Cognitive Disorders Unit at the Hospital Universitario de Santa María in Lleida. All patient follow ups in this Unit and all diagnoses of AD followed the criteria developed by McKhann et al. (2011).

The patients in the study had all undergone neuropsychological evaluation and structural neuroimaging, namely computed tomography and, or, magnetic resonance imaging, at the discretion of the specialist in charge. The analytical protocol included a blood count and basic biochemistry, thyroid-stimulating hormone, vitamin B12, folic acid and syphilis serology.

Patients were included if they were 65 years or older, had been followed up in the Unit when they were diagnosed with AD and had a Global Deterioration Scale (GDS) score of 3–6. We excluded patients who had been diagnosed with any dementia other than AD or who had any somatic, psychiatric, or neurological disorders that might have caused their cognitive impairment. Patients were also excluded if they had other chronic diseases that could contribute to the alteration of nutritional status independently of AD, such as chronic kidney disease, severe heart failure or cancer, and patients with any visual or

auditory impairment that meant they would not be able to perform the tests included in the study. The other exclusion criteria were patients who lived in long-term care facilities, those who did not have anyone who could provide reliable information on their eating habits, and those whose had mobility problems that meant that anthropometric measures could not be taken.

Assessment instruments and data collection

A trained nurse carried out the structured interviews for data collection from January 2014 to January 2016. The epidemiological data including age, gender, education, family history and a medical history of hypertension, type 1 and 2 diabetes, hypercholesterolemia and depression. We also reviewed their smoking and alcohol habits. Habitual smoking was defined as 10 or more cigarettes per day and the patient was at risk of alcoholism if their alcohol intake was more than 20–30 grams per day. The time it took for their symptoms to evolve was also recorded.

Cognitive functions were examined using the Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein & Mchugh, 1975) and functionality was evaluated using the Global Deterioration Scale (GDS), which is broken down into seven different stages: 1–2 are considered to be the pre-dementia stages and 3–7 cover the continuum from mild cognitive impairment to dementia (Reisberg et al., 1982). Patients who were at stage seven were excluded, as they rarely attended hospital outpatient clinics.

Neuropsychiatric symptoms were evaluated using the Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994; Vilalta et al., 1999), which is the most widely used scale for determining the frequency and intensity of neuropsychiatric disorders in AD patients. It consists of 12 items: delusions, hallucinations, agitation/aggression, dysphoria, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability/lability, aberrant motor activity, night-time behavioural disturbances and appetite/eating disorders. The total value is obtained by multiplying the frequency by the severity. Frequency is assessed using a scale of 0–4 where zero is absent, one is occasionally, namely less than once per week, two is often, which is about once per week, three is frequently, which is several times per week and four is very frequently, namely daily or continuously. Severity is measured on a 1–3 scale, where one is mild, two is moderate and three is severe. The caregiver is asked whether the patient's behaviour has changed since the onset of dementia and, if so, whether the altered behaviour was present during the month before the NPI was used. The total score is the sum of all the subscale scores.

Finally, the burden of caregivers was evaluated using the Zarit Burden Interview (ZBI) (Martin et al., 1996), which is a well-known caregivers' self-report measure that has been used in many dementia studies. The revised version contains 22 statements that the caregiver is asked to assess by using a five-point scale, with response options ranging from one to never to five for nearly always. Higher total scores indicate higher caregiver burdens.

All patients were examined to obtain the following anthropometric parameters: height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, mid-upper arm circumference, calf circumference and triceps skin-fold measurements.

The patients' nutritional status was assessed using the Mini Nutritional Assessment (MNA) scale (Guigoz, Vellas & Garry, 1994), the short Food Frequency Questionnaire (FFQ) (Trinidad et al., 2008) and the CONTrolling NUTritional status (CONUT) system (Ullbarri et al., 2005).

The MNA consists of 18 questions divided into four nutritional areas. The four anthropometric measurements are BMI, mid-upper arm circumference, calf circumference and weight loss and the global assessment comprises six questions related to lifestyle, medication and physical and mental state. The dietary assessment comprises six questions related to daily food intake, intake problems and a subjective assessment and there is also a question on the patient's self-perception of sufficient intake and a question on self-perception of their general health. The maximum score is 30: a score of less than 17 is considered malnutrition, a score of 17–23.5 is considered at risk of malnutrition and scoring 24 or higher is considered a satisfactory nutritional status (Guigoz, Vellas & Garry, 1994).

The short FFQ consists of 45 items that asks the patient or caregiver for details of the weekly or monthly intake of certain foods (Trinidad et al., 2008).

The CONUT System of Nutritional Control is used to alert medical staff that a patient has malnutrition and it consists of three parameters: two biochemical parameters (serum albumin and cholesterol) and an immunological parameter (total lymphocytes). The maximum score is 12, with 0–4 indicating low undernourishment, 5–8 moderate undernourishment and 9–12 severe undernourishment (Ullbarri et al., 2005).

Adherence to traditional Spanish diet was measured using the Mediterranean Diet Score (MDS), which assesses whether it is low (scores 0–3), moderate (scores 4–5) or high (scores 6–8). The score covers the daily intake, in grams, of different food groups: vegetables, fruit-nuts, pulses, fish, alcohol, cereal, meat and dairy products. A score of one indicates that the intake is higher than recommended and a score of zero indicates that intake is lower than recommended. High scores for meat and dairy products were regarded as harmful, but they were regarded good for other food groups. (Trichopoulou et al., 1995; Hu et al., 2002; Trichopoulou et al., 2003). We also took into account whether the patient ate alone or with others, whether they had chewing difficulties, whether they prepared their own meals and the patient's and caregiver's levels of income. These aspects were not included in the validated scales, but scientific literature has shown them to be relevant to the patients' nutritional status (Grundman et al., 1996; Riviere et al., 1999). These additional assessments were recorded during a semi-structured interview and the data were dichotomized as yes or no.

The Biomedical Ethics Committee of the Lleida country approved the study and all patients and caregivers provided written informed consent.

Statistical analysis

The statistical data analyses were performed using SPSS for Windows, version 16, (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The results of the different variables were expressed as their means and standard deviations for the quantitative variables and as percentages for the qualitative variables. The statistical significance of the differences between the quantitative and qualitative variables were assessed using analysis of variance (ANOVA) and Pearson's

Table 1 Socio-demographic, cognitive and behavioural characteristics and caregiver burden of the study population, and nutritional status according to MNA scale.

Variable	Normal (n = 15)	Risk of malnutrition (n = 75)	Malnutrition (n = 21)	p value
Age	79.0 ± 5.6	77.7 ± 6.4	81.0 ± 6.1	0.96
Women (%)	53.3%	62.7%	76.2%	0.34
HTA	73.3%	58.9%	50.0%	0.38
DM	13.3%	25.1%	40.0%	0.03
Hypercol	46.7%	47.9%	45.0%	0.97
Depression	26.7%	31.9%	57.1%	0.07
BMI	27.2 ± 3.8	27.4 ± 4.1	24.6 ± 3.3	0.01
Waist	98.4 ± 11.2	98.9 ± 10.7	95.3 ± 9.8	0.39
Mid-upper arm	28.9 ± 6.2	29.6 ± 3.3	28.2 ± 3.6	0.18
Skin fold	13.5 ± 5.3	16.2 ± 6.0	18.3 ± 5.0	0.19
Albumin	4.2 ± 0.06	4.1 ± 0.09	4.1 ± 0.44	0.81
Total cholesterol	203.2 ± 49.6	198.0 ± 38.7	199.5 ± 39.2	0.59
LDL	114.2 ± 21.4	118.5 ± 31.9	126.7 ± 28.9	0.18
MMSE	17.1 ± 6.3	19.8 ± 5.2	14.5 ± 7.0	0.03
GDS	4.0 ± 1.0	3.9 ± 0.8	4.5 ± 1.2	0.12
Zarit	37.2 ± 15.8	48.4 ± 16.2	50.3 ± 12.9	0.05
NPI	9 ± 8.5	11.5 ± 11.3	18.8 ± 21.9	0.06

Notes.

TSH, Thyroid-stimulating hormone; HTA, Arterial hypertension; DM, Diabetes mellitus types 1 and type 2; Hypercol, Hypercholesterolemia; BMI, Body mass index; LDL, Low density lipoproteins; MMSE, Mini Mental State Examination; GDS, Global Deterioration Scale; NPI, Neuropsychiatric Inventory.

chi-square test was used to compare the percentages of the variables. Spearman's bivariate correlation, adjusted by sex and age, was used to investigate the existence of correlations between the clinical variables. Multivariate logistic regression models were built for predicting malnutrition and the risk of malnutrition. Both models were built with variable selections by backwards stepwise procedures based on likelihood ratios. Values of less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

We studied 111 patients (63.4% women) with an average age of 78.5 ± 6.4 years. With regard to their family history, 38.4% presented with first degree AD and all experienced onset when they were more than 65 years of age. In terms of pathological background, the most prevalent risk factor was arterial hypertension (58.7%), followed by dyslipidemia (46.8%) and type 1 and 2 diabetes mellitus (19.3%) (Table 1). We noted that 45% of the patients were overweight, only 3.6% had been habitual smokers and 27.9% had consumed levels of alcohol that put them at risk for alcoholism.

The percentage of patients at risk of malnutrition was 67.6%, while 18.9% presented with malnutrition according to the MNA scale (Table 2). No differences were observed between the sexes.

Table 2 Nutritional characteristics of the study population according to the MNA and CONUT scales.

MNA	Men (%)	Women (%)	Total (%)	CONUT Low malnutrition alert (%)
Normal nutritional status	7 (17.5)	8 (11.3)	15 (13.5)	2 (6.7)
Risk of malnutrition	28 (70.0)	47 (66.2)	75 (67.6)	22 (73.3)
Malnutrition	5 (12.5)	16 (22.5)	21 (18.9)	6 (20.0)
Total	40 (36.0)	71 (64.0)	111 (100)	30 (100)

Table 3 Food intake evaluation of the study population, according to the FFQ scale.

	% less than recommended average			% more than recommended average		
	Men (%)	Women (%)	Total (%)	Men (%)	Women (%)	Total (%)
Vegetables	36 (90.0)	59 (83.1)	95 (85.7)	4 (10.0)	12 (16.9)	16 (14.4)
Fruit and nuts	37 (92.5)	53 (74.6)	90 (81.3)	3 (7.5)	18 (25.4)	21 (18.9)
Dairy products	8 (20.0)	9 (12.7)	17 (16.1)	32 (80.0)	62 (87.3)	94 (84.7)
Cereals	39 (97.5)	60 (84.5)	99 (89.3)	1 (2.5)	11 (15.5)	12 (10.8)
Pulses	40 (100)	71 (100)	111 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Meat	30 (75.0)	29 (40.8)	59 (53.6)	10 (25.0)	42 (59.2)	52 (46.8)
Fish	35 (87.5)	71 (100)	106 (95.5)	5 (12.5)	0 (0)	5 (4.5)
Alcohol	24 (60.0)	56 (78.9)	80 (72.3)	16 (40.0)	15 (21.1)	31 (27.9)

A sub sample of 30 subjects was also assessed using the CONUT scale. All subjects received a low malnutrition alert, although 73.3% of the total sample were at risk of malnutrition according to the MNA assessment. We stopped using it the CONUT scale because of its reduced ability to classify patients.

Despite the high scores for the patients' malnutrition risk, the BMI analysis revealed that 45% were overweight and 18.9% were obese, meaning that 63.9% of subjects analysed were above the BMI for normal weight. Another highlight is 69.3% of patients with risk of malnutrition were obese or overweight, so it seems that BMI is not a good indicator in this population.

The short FFQ questionnaire was used build up a more detailed picture of the intake of the different food groups. As a general rule, 85.6% of patients consumed a lower quantity of vegetables than recommended and this was also the case for other good groups: 81.1% for fruit and nuts, 100% for pulses, 89.2% for cereals and 95.5% for fish. In contrast, almost half of the patients (46.8%) ate more meat than recommended and 84.7% consumed more dairy products (*Trichopoulou et al., 1995*) (Table 3). No significant differences were observed between the sexes or the different stages of the disease.

When we assessed adherence to the Mediterranean diet using the MDS, we found that 73% of subjects demonstrated low adherence and 27% had moderate adherence (Table 4). It is worth noting that no patient met the criteria for good adherence to the Mediterranean diet and there were no significant differences between adherence to Mediterranean diet and the nutritional status, according to the MNA ($p = 0.62$).

Table 4 Adherence to the Mediterranean diet, according to the MDS

Adherence to DiMed	Men, <i>n</i> = 40 (%)	Women, <i>n</i> = 71 (%)	Total <i>n</i> = 111 (%)
Diet score (0–3) = Low	32 (80.0)	49 (69.0)	81 (73.0)
Diet score (4–5) = Moderate	8 (20.0)	22 (31.0)	30 (27.0)
Diet score (6–8) = High	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 5 GDS, MMSE, NPI, Zarit and MNA correlations in patients with Alzheimer's disease.

	MNA			
	Screening		Total	
	Spearman's correlation (<i>r</i>)	<i>p</i> value	Spearman's correlation (<i>r</i>)	<i>p</i> value
MMSE	0.283	0.000	.318	0.001
GDS	−0.298	0.001	−.283	0.004
NPI	−0.306	0.003	−.409	0.000
Zarit	−0.306	0.004	−.433	0.000

Notes.

MMSE, Mini Mental State Examination; GDS, Global Deterioration Scale; NPI, Neuropsychiatric Inventory.

Further data analysis showed a possible correlation between the patients' nutritional status and their cognitive performance, functionality and degree of behavioural alterations. A partial correlation was found when the nutritional status was assessed with the MMSE ($r = 0.318$; $p = 0.001$), and adjusted for age and sex, and an inverse correlation was found when the functional situation was assessed with the GDS ($r = -0.283$; $p = 0.004$) on the same basis. In addition, a correlation was found with the NPI ($r = -0.409$; $p = 0.000$) and with the ZBI scale ($r = -0.433$; $p = 0.000$) (Table 5), adjusted for age and sex. In the multivariate analysis, the NPI score ($r = -0.249$; $p = 0.047$) (OR 0.99; 95% CI [0.92–1.07]) and the ZBI scale ($r = -0.357$; $p = 0.004$) (OR 1.08; 95% CI [1.01–1.15]) showed a higher risk of malnutrition controlled by the scores in the MMSE and the GDS.

Finally, patients' eating habits that were not reflected in the scales we used, and those that were of potential interest, were assessed but none of these variables were significantly associated to a worse nutritional status ($p > 0.05$). These were whether the patient ate alone, needed help to eat, were able to prepare their own food, whether they had any chewing difficulties and the income levels of the patient and caregiver (Table 6).

DISCUSSION

This study evaluated the nutritional status of a population of patients aged over 65, who were diagnosed with AD and living at home. Since recruitment was consecutive, and the unit where it took place was the only one in the health region, the sample obtained was representative of the region studied. It can be inferred from the socio demographic characteristics and the prevalence of cardiovascular risk factors that this population was similar to that of Spanish and European studies on populations diagnosed with AD (De Pedro-Cuesta et al., 2009; Warchol-Celinska et al., 2015; Niu et al., 2017).

Table 6 Correlation between eating difficulties and the caregiver's income with the patients' risk of malnutrition.

	MNA			
	Screening		Total	
	Pearson correlation (<i>r</i>)	<i>p</i> value	Pearson correlation (<i>r</i>)	<i>p</i> value
Eats in company	0.159	0.171	-0.059	0.171
Needs help to eat	0.225	0.051	-0.213	0.065
Prepares meals	-0.046	0.696	0.052	0.654
Has chewing difficulties	0.011	0.925	-0.045	0.704
Patient's income	-0.091	0.448	-0.146	0.220
Caregiver's income	-0.262	0.058	0.130	0.352

When we used the MNA scale, the high prevalence of malnutrition (18.9%) and risk of malnutrition (67.6%) was notable, as it was even higher than expected for people of the same age with no cognitive impairment. The prevalence for the latter group has been reported to range from 15.2% and 50% according to different studies ([Cuervo et al., 2008](#); [Zekry et al., 2008](#); [Jürschik et al., 2009](#); [Unanue et al., 2009](#); [De Luis et al., 2011](#); [Nykanen et al., 2013](#)). In similar studies carried out in the Mediterranean region, namely Italy and France, the prevalence of malnutrition and risk of malnutrition were 42.8% and 28% respectively, using the MNA scale ([Ousset et al., 2008](#); [Spaccavento et al., 2009](#)). In a study carried out by [Roque, Salva & Vellas \(2013\)](#) on a population with the same characteristics as our study, 40.8% faced a risk of malnutrition, but only 4.8% actually presented with malnutrition. Finally, a literature review carried out by [Guigoz \(2006\)](#) on subjects diagnosed with AD found that the prevalence of the risk of malnutrition ranged between 19% and 36% and the actual presence of malnutrition ranged between 0% and 6% ([Andrieu et al., 2001](#); [Rivière et al., 2001](#); [Nourhashemi et al., 2005](#); [Gillette-Guyonnet et al., 2013](#)).

The causes of the high prevalence of malnutrition may be secondary to multiple aspects, such as difficulties preparing meals and eating a varied diet, having swallowing problems or poor food absorption. We considered other parameters that were not included in the traditional scales that could be related to the degree of undernourishment, such as eating alone, needing help to eat or prepare meals and the patient's and caregiver's economic situation. However, the results did not show any statistically significant associations.

Several epidemiological studies have demonstrated that being overweight or obese in middle age may increase the risk of AD ([Whitmer et al., 2005](#); [Whitmer et al., 2007](#); [Gustafson et al., 2012](#)). By contrast, other studies have related losing weight to the development of cognitive impairment ([Gillette-Guyonnet et al., 2007](#); [Shatenstein, Kergoat & Reid, 2007](#)). The anthropometric variables, including the BMI analysis, were no use in our study when it came to evaluating the patient's nutritional status. The average BMI of the patients at risk of malnutrition (27.4 ± 4.1) indicated that a high number of patients were overweight. This could lead us to believe that the subjects in our study were undernourished due to an unhealthy diet and not because they didn't eat enough food. This finding could be supported by the low ratio of MDS observed in our patients. Similar results were found by [Roque, Salva & Vellas \(2013\)](#) in their study, where the risk of malnutrition was not

supported by other tools like the subject's BMI. In line with our results, that study observed that the presence of malnutrition could coexist with a normal BMI or even a BMI that was higher than normal.

Regarding the use of other scales, we could not find studies that assessed the usefulness of the CONUT scale in populations diagnosed with AD, but our results showed that the MNA scale was more useful in evaluating nutritional status than the CONUT scale in this type of population.

It is notable from our results that a worse nutritional status correlated with worse cognitive, functional and behavioural performance and with greater caregiver overburden, when these factors were assessed using the ZBI scale. A possible explanation for this is that patients with more advanced stages of AD habitually present with higher risks of behavioural alterations, which can be associated with greater caregiver overburden. Some authors have associated the risk of malnutrition, both in cognitively healthy elderly people and those with dementia, to factors such as the presence of behavioural symptoms, namely delirium, hallucinations, apathy and depression (*Guerin et al., 2005b; Spaccavento et al., 2009; Isaia et al., 2011*) and worse scores with the MMSE (*Nykänen et al., 2013; Roque, Salva & Vellas, 2013*). This would help to explain the association between worse nutritional status and greater caregiver overburden in our sample, as observed in the literature (*Roepke et al., 2011; Legido et al., 2013*). For this reason, it is important to provide caregivers with support and advice on changes associated with AD, to help them deal with those changes in the best possible way and to reduce the levels of stress and overburden and ensure the person they care for has a better nutritional status.

Another result worth highlighting is that in the advanced stages of AD the patient's nutritional status worsened, as found in previous studies (*Botella & Ferrero, 2004; Luchsinger & Mayeux, 2004; Vieira, Figueiredo & Garcia, 2015*).

Finally, with regard to the Mediterranean diet, Catalonia is considered one of the most important regions in the world for this diet, but a very high percentage of patients in our sample (73%) showed low adherence to this diet. In general, they had a higher intake of meat and dairy products than recommended and a lower intake of fruit and vegetables, especially pulses. However, these results were similar to those published by other recent studies on Spanish populations, including the study carried out by *Abellán et al. (2016)*, who also observed low adherence to the Mediterranean diet by their general study population. This suggests that while other countries in the world are trying to adopt the Mediterranean diet as their reference diet, Spain is abandoning it. A progressive detachment from the Mediterranean diet pattern by the Spanish population, and an unbalanced diet, was observed in a study carried out by *Ruiz et al. (2015)*, although low adherence to Mediterranean diet was not correlated with body weight. This trend was also observed in the present study.

Our study provides important data, since several studies have demonstrated that the Mediterranean diet has been associated with greater cognitive performance and greater cerebral volume (*Titova et al., 2013*). *Gardener et al. (2012)* studied elderly people and observed that subjects diagnosed with AD had a lower score when they followed a Mediterranean diet, followed by subjects with mild cognitive impairment. In contrast,

subjects without cognitive impairment presented the highest scores for adherence to the Mediterranean diet. This study also observed a correlation between the baseline Mediterranean diet score and the change in the MMSE score between the baseline assessment and the 18-month follow up of healthy subjects (Gardener et al., 2012). Several meta-analyses have suggested that greater adherence to a Mediterranean diet have been associated with lower cognitive deterioration, dementia and AD (Van de Rest et al., 2015) and even lowered the risk of progression of mild cognitive impairment into AD (Scarmeas et al., 2009a; Scarmeas et al., 2009b; Singh et al., 2014). Sofi et al. (2010) observed that a two percentage point increase in adherence to the Mediterranean diet score decreased the risk of the incidence of neurodegenerative diseases (risk ratio 0.87; 95% CI 0.81, 0.94). Psaltopoulou et al. (2013) observed that high adherence to a Mediterranean diet was associated with a reduced risk of cognitive impairment and depression, respectively. However, other studies have observed significant differences between cognitive performance and adherence to a Mediterranean diet (Chan, Chan & Woo, 2013; Samieri et al., 2013a; Samieri et al., 2013b), or demonstrated that this diet can improve cognitive performance in patients with no cognitive impairment. However, it remains unclear whether it can lower or postpone the risk of AD onset (Féart et al., 2009; Ngandu et al., 2015). In addition, a systematic review by Petersson & Philippou (2016) concluded that adherence to a Mediterranean diet was associated with improved cognitive performance, according to the findings of epidemiological studies. These findings underline the importance of good adherence to a Mediterranean diet. On the other hand, as we observed, no patient in our study showed high adherence to a Mediterranean diet.

The strengths of our study include the fact that it was carried out on patients who were being regularly followed up by an AD referral unit in our health region and therefore there was a high degree of diagnostic certainty. Another strength was that patients were assessed using different psychometric tests and nutritional scales, which allowed us to build up a global picture of the person's general status and their eating habits. The study also had limitations because of its design. For example, the exclusion criteria included institutionalised patients and patients living at home with no reliable source of information about their eating habits. Patients who were at advanced stages of the disease and could not attend the unit were also excluded. Therefore, this study could not provide conclusions about the nutritional status of patients who had advanced stages of AD and limited support at home or about associated pathologies that carried the potential risk of anorexia, which may have led to underestimating the prevalence of malnutrition found in people with AD.

CONCLUSIONS

Our findings led us to conclude that there was a high prevalence of malnutrition and risk of malnutrition, and low adherence to a Mediterranean diet, in the patients diagnosed with AD in this study. In addition to behavioural alterations and caregiver's overburden, the progression of AD was associated with worse nutritional status and correlated with cognition, daily activities and neuropsychiatric symptoms.

For all these reasons, we believe that it should be routine clinical practice for memory units to carry out appropriate evaluations of the nutritional status of patients diagnosed

with AD. This would then enable clinical staff to provide support to ensure that their patients have a healthy nutritional status.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are particularly grateful to the patients and caregivers who kindly agreed to be interviewed, Roland Pastells, who provided support with the documentation, and the hospital's Cognitive Disorders Unit.

ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

Funding

This work has been partially funded by College of Nurses of Lleida and Department of Health of Generalitat de Catalunya (grant number SLT002/16/00384) and also was supported by “Fundació La Marató TV3” (464/C/2014) and by IRBLleida Biobank (B.0000682). There was no additional funding received for this study. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Grant Disclosures

The following grant information was disclosed by the authors:

College of Nurses of Lleida and Department of Health of Generalitat de Catalunya: SLT002/16/00384.

Fundació La Marató TV3: 464/C/2014.

IRBLleida Biobank: B.0000682.

Competing Interests

The authors declare there are no competing interests.

Author Contributions

- Mariona Rocaspana-García conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft.
- Joan Blanco-Blanco performed the experiments, analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft.
- Alfonso Arias-Pastor and Gerard Piñol-Ripoll conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft, supported in collecting the data.
- Montserrat Gea-Sánchez analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft.

Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The clinical research ethics committee of University Hospital Arnau Vilanova of Lleida (Ethical Application Ref: 1276) approved this study.

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

The raw data measurements and codes are provided in the [Data S1](#).

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.5150#supplemental-information>.

REFERENCES

- Abellán J, Zafrilla MP, Montoro S, Mulero J, Pérez A, Leal M, Guerrero L, Ramos E, Ruilope LM. 2016. Adherence to the <<Mediterranean Diet>> in Spain and its relationship with cardiovascular risk (DIMERICA study). *Nutrients* 8(11):Article 680 DOI 10.3390/nu8110680.
- Andrieu S, Reynish W, Nourhashemi F, Ousset PJ, Grandjean H, Grand A, Al-barede JL, Vellas B. 2001. Nutritional risk factors for institutional placement in Alzheimer's disease after one year follow-up. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 5(2):113–117.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. 2008. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 9:204–218 DOI 10.1111/j.1467-789X.2008.00473.x.
- Botella JJ, Ferrero I. 2004. La alimentación del enfermo de Alzheimer en el ámbito familiar. *Nutrición Hospitalaria* 19(3):154–159.
- Candeias E, Duarte A, Sebastião I, Fernandes M, Plácido AI, Carvalho C, Correia S, Santos RX, Seça R, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI. 2017. Middle-aged diabetic females and males present distinct susceptibility to Alzheimer disease-like pathology. *Molecular Neurobiology* 54(8):6471–6489 DOI 10.1007/s12035-016-0155-1.
- Chan R, Chan D, Woo J. 2013. A cross sectional study to examine the association between dietary patterns and cognitive impairment in older Chinese people in Hong Kong. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 17:757–765 DOI 10.1007/s12603-013-0348-5.
- Craft S. 2009. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Archives of Neurology* 66(3):300–305 DOI 10.1001/archneuro.2009.27.
- Cuervo M, Ansorena D, García A, Astiasarán I, Martínez JA. 2008. Food consumption analysis in Spanish elderly based upon the mini nutritional assessment test. *Annals of Nutrition and Metabolism* 52:299–307 DOI 10.1159/000151483.

- Cuervo M, García A, Ansorena D, Sánchez-Villegas A, Martínez-González M, Asti-
asarán I, Martínez J. 2009. Nutritional assessment interpretation on 22,007 Spanish
community-dwelling elders through the mini nutritional assessment test. *Public
Health Nutrition* 12(1):82–90 DOI 10.1017/S136898000800195X.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. 1994.
The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in
dementia. *Neurology* 44(12):2308–2314 DOI 10.1212/WNL.44.12.2308.
- De Luis DA, López R, Gonzalez M, Lopez JA, Mora PF, Castrodeza J. 2011. Nutritional
status in a multicenter study among institutionalized patients in Spain. *European
Review for Medical and Pharmacological Sciences* 15:259–265.
- De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez
F, Rodríguez-Laso A, Reñé R, De las Heras SP, Mateos R, Martínez-Martín P,
Manubens JM, Mahillo-Fernandez I, López-Pousa S, Lobo A, Reglá JL, Gascón
J, García FJ, Fernández-Martínez M, Boix R, Bermejo-Pareja F, Bergareche A,
Benito-León J, De Arce A, Del Barrio JL. 2009. Prevalence of dementia and major
dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence
surveys, 1990–2008. *BMC Neurology* 9:55 DOI 10.1186/1471-2377-9-55.
- Doty RL. 2001. Olfactory deficit in Alzheimer's disease? *The American Journal of
Psychiatry* 158:1533–1534 DOI 10.1176/appi.ajp.158.9.1533-a.
- Droogsma E, Van Asselt D, De Deyn PP. 2015. Weight loss and undernutrition
in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia: from population
based studies to clinical management. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*
48(4):318–324 DOI 10.1007/s00391-015-0891-2.
- Droogsma E, Van Asselt DZ, Schölzel-Dorenbos CJ, Van Steijn JH, Van Walderveen
PE, Van der Hoof CS. 2013. Nutritional status of community-dwelling elderly with
newly diagnosed Alzheimer's disease: prevalence of malnutrition and the relation
of various factors to nutritional status. *The Journal of Nutrition Health and Aging*
17(7):606–610 DOI 10.1007/s12603-013-0032-9.
- Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. 2011. Mild cognitive impairment and demen-
tia: the importance of modifiable risk factors. *Deutsches Ärzteblatt International*
108(44):743–750 DOI 10.3238/arztebl.
- Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N,
Barberger P. 2009. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and
risk of dementia. *Journal of the American Medical Association* 302(6):638–648
DOI 10.1001/jama.2009.1146.
- Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. 1975. "Mini-Mental State": a practical method
for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry
Research* 12:189–198 DOI 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Fratiglioni L, Qiu C. 2011. Prevention of cognitive decline in ageing: demen-
tia as the target, delayed onset as the goal. *Lancet Neurology* 10(9):778–779
DOI 10.1016/S1474-4422(11)70145-4.

- Gao S, Nguyen JT, Hendrie HC, Unverzagt FW, Hake A, Smith-Gamble V, Hall K. 2011. Accelerated weight loss and incident dementia in an elderly African-American cohort. *Journal of the American Geriatrics Society* 59(1):18–25 DOI 10.1111/j.1532-5415.2010.03169.x.
- Garcia R, Berenguer A, González CA. 2006. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutrition* 9(1):53–60 DOI 10.1079/PHN2005757.
- Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, Keogh JB, Clifton PM, Mathieson SL, Taddei K, Mondal A, Ward VK, Scarmeas N, Barnes M, Ellis KA, Head R, Masters CL, Ames D, Macaulay SL, Rowe CC, Szoeki C, Martins RN. 2012. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Translational Psychiatry* 2(10):e164 DOI 10.1038/tp.2012.91.
- Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, Andrieu S, Belmin J, Berrut G, Bonnefoy M, Brocker P, Constans T, Ferry M, Ghisolfi-Marque A, Girard L, Gonthier R, Guerin O, Hervy MP, Jouanny P, Laurain MC, Lechowski L, Nourhashemi F, Raynaud-Simon A, Ritz P, Roche J, Rolland Y, Salva T, Vellas B. 2007. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) expert group: weight loss and Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 11(1):38–48.
- Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Micas M, Ousset PJ, Vellas B. 2013. The REAL.FR research program on Alzheimer's disease and its management: methods and preliminary results. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 7(2):91–96.
- Giuseppe S, De Rui M, Coin A, Inelmen EM, Manzato E. 2013. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. *The Proceedings of the Nutrition Society* 72(1):160–165 DOI 10.1017/S0029665112002753.
- Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, Knopman DS, Mintz A, Rahmim A, Sharrett AR, Wagenknecht LE, Wong DF, Mosley TH. 2017. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *Journal of the American Medical Association* 317(14):1443–1450 DOI 10.1001/jama.2017.3090.
- Grundman M, Corey J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. 1996. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology* 46:1585–1591 DOI 10.1212/WNL.46.6.1585.
- Guerin O, Andrieu S, Schneider SM, Milano M, Bouhassass R, Brocker P, Vellas B. 2005a. Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *The American Journal of Clinical Nutrition* 82:435–441 DOI 10.1093/ajcn/82.2.435.
- Guerin O, Soto ME, Brocker P, Robert PH, Benoit M, Vellas B. 2005b. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (The REAL french study group). *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 9(2):81–84.
- Guigoz Y. 2006. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? *The Journal of Nutrition Health & Aging* 10(6):466–485.

- Guigoz Y, Vellas BJ, Garry PJ. 1994. Mini nutritional assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology* 4(2):15–29.
- Gustafson DR, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, Skoog I. 2012. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Journal of Alzheimer's Disease* 28:163–171 DOI 10.3233/JAD-2011-110917.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. 2002. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *Journal of the American Medical Association* 287:1815–1821 DOI 10.1001/jama.287.14.1815.
- Isaia G, Mondino S, Germinara C, Cappa G, Aimonino-Ricauda N, Bo M, Isaia GC, Nobili G, Massaia M. 2011. Malnutrition in an elderly demented population living at home. *Archives Gerontology Geriatrics* 53(3):249–251 DOI 10.1016/j.archger.2010.12.015.
- Jürschik P, Torres J, Solá R, Nuin C, Botigüé T. 2009. Estado nutricional de la población mayor de Cataluña de diferentes niveles asistenciales. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 59(1):38–46.
- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. 2005. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 62(10):1556–1560 DOI 10.1001/archneur.62.10.1556.
- Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. 2007. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology* 69(8):739–746 DOI 10.1212/01.wnl.0000267661.65586.33.
- Legido H, Otero L, Parra DL, Alvarez C, Martin JM, McKee M. 2013. Will austerity cuts dismantle the Spanish healthcare system? *British Medical Journal* 346:Article f2363 DOI 10.1136/bmj.f2363.
- Luchsinger JA, Mayeux R. 2004. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 3:579–587 DOI 10.1016/S1474-4422(04)00878-6.
- Martín M, Salvadó I, Nadal S, Miji LC, Rico JM, Lanz P, Taussig MI. 1996. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Revista de Gerontología* 6:338–346.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7(3):263–269 DOI 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. 2015. A 2 year multidomain intervention of diet,

- Guigoz Y, Vellas BJ, Garry PJ. 1994. Mini nutritional assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology* 4(2):15–29.
- Gustafson DR, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, Skoog I. 2012. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Journal of Alzheimer's Disease* 28:163–171 DOI 10.3233/JAD-2011-110917.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. 2002. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *Journal of the American Medical Association* 287:1815–1821 DOI 10.1001/jama.287.14.1815.
- Isaia G, Mondino S, Germinara C, Cappa G, Aimonino-Ricauda N, Bo M, Isaia GC, Nobili G, Massaia M. 2011. Malnutrition in an elderly demented population living at home. *Archives Gerontology Geriatrics* 53(3):249–251 DOI 10.1016/j.archger.2010.12.015.
- Jürschik P, Torres J, Solá R, Nuin C, Botigué T. 2009. Estado nutricional de la población mayor de Cataluña de diferentes niveles asistenciales. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 59(1):38–46.
- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. 2005. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 62(10):1556–1560 DOI 10.1001/archneur.62.10.1556.
- Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. 2007. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology* 69(8):739–746 DOI 10.1212/01.wnl.0000267661.65586.33.
- Legido H, Otero L, Parra DL, Alvarez C, Martin JM, McKee M. 2013. Will austerity cuts dismantle the Spanish healthcare system? *British Medical Journal* 346:Article f2363 DOI 10.1136/bmj.f2363.
- Luchsinger JA, Mayeux R. 2004. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 3:579–587 DOI 10.1016/S1474-4422(04)00878-6.
- Martín M, Salvadó I, Nadal S, Miji LC, Rico JM, Lanz P, Taussig MI. 1996. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Revista de Gerontología* 6:338–346.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7(3):263–269 DOI 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. 2015. 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. *The Lancet* **385**(9984):2255–2263 DOI [10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
- Niu H, Álvarez Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. 2017. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología* **32**(8):523–532 DOI [10.1016/j.nrl.2016.02.0](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.0).
- Nourhashemi F, Amouyal-Barkate K, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Vellas B. 2005. Living alone with Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analysis in the REAL.FR study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* **9**(2):117–120.
- Nykänen I, Lönnroos E, Kautiainen H, Sulkava R, Hartikainen S. 2013. Nutritional screening in a population-based cohort of community-dwelling older people. *European Journal Public Health* **23**(3):405–409 DOI [10.1093/eurpub/cks026](https://doi.org/10.1093/eurpub/cks026).
- Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. 2008. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* **22**(1):66–71 DOI [10.1097/WAD.0b013e31815a9d9b](https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815a9d9b).
- Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. 2008. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age and Ageing* **37**:505–512 DOI [10.1093/ageing/afn095](https://doi.org/10.1093/ageing/afn095).
- Petersson SD, Philippou E. 2016. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence. *Advances in Nutrition* **7**(5):889–904 DOI [10.3945/an.116.012138](https://doi.org/10.3945/an.116.012138).
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. 2013. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia* **9**(1):63–75 DOI [10.1016/j.jalz.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007).
- Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. 2013. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Annals of Neurology* **74**:580–591 DOI [10.1002/ana.23944](https://doi.org/10.1002/ana.23944).
- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. 1982. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry* **139**:1136–1139 DOI [10.1176/ajp.139.9.1136](https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136).
- Riviere S, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Vellas B. 1999. Nutrition and Alzheimer's disease. *Nutrition Reviews* **57**:363–367 DOI [10.1111/j.1753-4887.1999.tb06918.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1999.tb06918.x).
- Rivière S, Gillette-Guyonnet S, Voisin T, Reynish E, Andrieu S, Lauque S, Salva A, Frisoni G, Nourhashemi F, Micas M, Vellas B. 2001. A nutritional education program could prevent weight loss and slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* **5**(4):295–299.
- Roepke SK, Mausbach BT, Patterson TL, Von Känel R, Ancoli-Israel S, Harmell AL, Grant I. 2011. Effects of Alzheimer caregiving on allostatic load. *Journal of Health Psychology* **16**(1):58–69 DOI [10.1177/1359105310369188](https://doi.org/10.1177/1359105310369188).
- Roque M, Salva A, Vellas B. 2013. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (Nutrialz Trial). *Journal of Nutrition, Health & Aging* **17**(4):295–299 DOI [10.1007/s12603-012-0401-9](https://doi.org/10.1007/s12603-012-0401-9).

2013. Mediterranean diet habits in older individuals: associations with cognitive functioning and brain volumes. *Experimental Gerontology* **48**:1443–1448 DOI [10.1016/j.exger.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.10.002).
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *The New England Journal of Medicine* **348**(26):2599–2608 DOI [10.1056/NEJMoa025039](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025039).
- Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D. 1995. Diet and survival of elderly Greeks: a link to the past. *The American Journal of Clinical Nutrition* **61**:1346S–1350S DOI [10.1093/ajcn/61.6.1346S](https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1346S).
- Trinidad I, Fernández J, Cucó G, Biarnés E, Arijá V. 2008. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutrición Hospitalaria* **23**(3):242–252.
- Ulíbarri JJ, Gonzalez-Madroño A, De Villar NG, González P, González A, Rodríguez F, Fernandez G. 2005. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutrición Hospitalaria* **20**(1):38–45.
- Unanue S, Badia H, Rodríguez S, Sanchez P, Coderch J. 2009. Factores asociados al estado nutricional de pacientes geriátricos institucionalizados y atendidos en su domicilio. *Revista Española de Geriátria y Gerontología* **44**(1):38–41 DOI [10.1016/j.regg.2008.06.002](https://doi.org/10.1016/j.regg.2008.06.002).
- Van de Rest O, Berendsen AAM, Haveman-Nies A, De Groot LC. 2015. Dietary patterns, cognitive decline, and Dementia: a systematic review. *Advances in Nutrition* **6**:154–168 DOI [10.3945/an.114.007617](https://doi.org/10.3945/an.114.007617).
- Vieira L, Figueiredo L, Garcia P. 2015. Nutritional status according to the stages of Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research* **27**(4):507–513 DOI [10.1007/s40520-014-0302-3](https://doi.org/10.1007/s40520-014-0302-3).
- Vilalta J, Lozano M, Hernández M, Llinàs J, López S, López L. 1999. Neuropsychiatric inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Revista de Neurología* **29**(1):15–19.
- Warchol-Celinska E, Styczynska M, Prejbisz A, Przybyłowska K, Chodakowska-Zebrowska M, Kurjata P, Piotrowski W, Polakowska M, Kabat M, Zdrojewski T, Drygas W, Januszewicz A, Barcikowska M. 2015. Hypertension in patients with Alzheimer's disease-prevalence, characteristics, and impact on clinical outcome. Experience of one neurology center in Poland. *Journal of the American Society of Hypertension* **9**(9):711–724 DOI [10.1016/j.jash.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.07.002).
- White HK, McConnell ES, Bales CW. 2004. A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *Journal of American Medical Directors Association* **5**(2):89–97 DOI [10.1097/01.JAM.0000110646.48753.EF](https://doi.org/10.1097/01.JAM.0000110646.48753.EF).
- Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry Jr CP, Yaffe K. 2005. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *British Medical Journal* **330**(7504):Article 1360 DOI [10.1136/bmj.38446.466238.E0](https://doi.org/10.1136/bmj.38446.466238.E0).

- Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry Jr CP, Zhou J, Yaffe K. 2007. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research* 4(2):103–109 DOI [10.2174/156720507780362047](https://doi.org/10.2174/156720507780362047).
- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. 2016. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurology* 15:455–532 DOI [10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4).
- Zekry D, Herrmann FR, Grandjean R, Meynet MP, Michel JP, Gold G, Krause KH. 2008. Demented versus non-demented very old inpatients: the same comorbidities but poorer functional and nutritional status. *Age and Ageing* 37(1):83–89 DOI [10.1093/ageing/afm132](https://doi.org/10.1093/ageing/afm132).