



---

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Dieta Mediterránea y dieta japonesa vs enfermedades neurodegenerativas

## *Mediterranean and Japanese diets vs. neurodegenerative diseases*

Yaxin Hu Yang, María Teresa Iglesias López

*Universidad Francisco de Vitoria. España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [m.iglesias.prof@ufv.es](mailto:m.iglesias.prof@ufv.es) (María Teresa Iglesias López).

Recibido el 5 de agosto de 2020; aceptado el 29 de noviembre de 2020.

---

### Cómo citar este artículo:

Hu Yang Y, Iglesias López MT. Dieta Mediterránea y dieta japonesa vs enfermedades neurodegenerativas. JONNPR. 2021;6(9):1110-48. DOI: 10.19230/jonnpr.3934

### How to cite this paper:

Hu Yang Y, Iglesias López MT. Mediterranean and Japanese diets vs. neurodegenerative diseases. JONNPR. 2021;6(9):1110-48. DOI: 10.19230/jonnpr.3934



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

### Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) han cobrado gran importancia en los últimos años debido al aumento del número de casos a nivel mundial, convirtiéndose en un gran problema para la Salud Pública. Esto se ha debido a un incremento de la esperanza de vida, lo que se traduce en un mayor número de personas ancianas en riesgo de padecer enfermedades crónicas y degenerativas. La EA es el tipo de demencia más común suponiendo un deterioro cognitivo que, en última instancia, lleva a una disminución y pérdida de la autonomía del paciente. Se caracteriza por la pérdida de la sinapsis neuronal debido a la presencia de placas seniles (PS) formadas por la acumulación de péptidos  $\beta$ -amiloide a nivel extracelular, y agregados de la proteína tau hiperfosforilada a nivel intracelular dando lugar a los ovillos neurofibrilares (ONFs). Esto conlleva un aumento del estrés oxidativo y de procesos inflamatorios que producen, finalmente, la apoptosis neuronal.



Actualmente, no existe ningún tratamiento farmacológico capaz de revertir dicha patología por lo que, una de las estrategias a las que se está recurriendo, es la intervención a nivel de los factores de riesgo modificables que se han asociado al desarrollo de la EA como, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares. El estilo de vida, especialmente los hábitos dietéticos y la realización de actividad física parecen jugar un papel importante en la prevención de la aparición de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. La dieta Mediterránea y la dieta japonesa son consideradas mundialmente como dietas prudentes, saludables y nutricionalmente equilibradas. Por ello, el análisis de ambas dietas en el contexto de la disminución del riesgo de desarrollar la EA es de gran interés. El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la evidencia actual acerca de la asociación de dichas dietas con la función cognitiva y la EA.

Tanto la dieta Mediterránea como la japonesa parecen contribuir a minimizar la probabilidad de padecer la EA. El alto contenido en sustancias antioxidantes y antiinflamatorias parece ser la razón. Los principales alimentos y nutrientes responsables de estas acciones son: polifenoles, carotenoides e isotiocianatos procedentes de las verduras, frutas y té; ácidos grasos poliinsaturados omega 3 del pescado azul y ciertos aceites; ácidos grasos monoinsaturados presentes en el aceite de oliva; vitaminas liposolubles e hidrosolubles y minerales; e isoflavonas de la soja, entre otros. Todos estos componentes pueden actuar sinérgicamente para prevenir la enfermedad directa o indirectamente. Además, se promueve también la realización de actividad física regularmente como hábito de vida saludable.

Actualmente, los datos relacionados con esta asociación siguen siendo inconsistentes posiblemente debido a la escasez de ensayos controlados aleatorizados y estudios epidemiológicos clínicos y observacionales a grande escala con diseños de estudio y métodos estandarizados. No obstante, los resultados de los que se disponen hoy en día permiten establecer una relación negativa entre el seguimiento de estos patrones dietéticos y el riesgo de sufrir la EA.

#### Palabras clave

*dieta Mediterránea; dieta japonesa; actividad física; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad de Alzheimer; función cognitiva*

#### Abstract

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) have become very important in recent years due to the increase in the number of cases worldwide, becoming a major problem for Public Health. This has been due to an increase in life expectancy, which translates into a greater number of elderly people at risk of suffering from chronic and degenerative diseases. AD is the most common type of dementia assuming cognitive decline that ultimately leads to a decrease and loss of patient autonomy. It is characterized by the loss of the neuronal synapse due to the presence of senile plaques (PS) formed by the accumulation of  $\beta$ -amyloid peptides at the extracellular level, and aggregates of the hyperphosphorylated tau protein at the intracellular level, giving rise to neurofibrillary tangles (ONFs).



---

This entails an increase in oxidative stress and inflammatory processes that ultimately produce neuronal apoptosis.

Currently, there is no pharmacological treatment capable of reversing this pathology, so one of the strategies being used is intervention at the level of modifiable risk factors that have been associated with the development of AD, such as example, cardiovascular disease. Lifestyle, especially dietary habits and physical activity seem to play an important role in preventing the onset of AD and other neurodegenerative diseases. The Mediterranean diet and the Japanese diet are considered worldwide as prudent, healthy and nutritionally balanced diets. Therefore, the analysis of both diets in the context of the decreased risk of developing AD is of great interest. The objective of this work is to carry out a bibliographic review on the current evidence about the association of these diets with cognitive function and AD.

Both the Mediterranean and Japanese diets seem to help minimize the likelihood of AD. The high content of antioxidant and anti-inflammatory substances seems to be the reason. The main foods and nutrients responsible for these actions are: polyphenols, carotenoids, and isothiocyanates from vegetables, fruits, and teas; omega 3 polyunsaturated fatty acids from oily fish and certain oils; monounsaturated fatty acids present in olive oil; fat-soluble and water-soluble vitamins and minerals; and soy isoflavones, among others. All these components can act synergistically to prevent disease directly or indirectly. In addition, regular physical activity is also promoted as a healthy lifestyle habit.

Currently, the data related to this association remain inconsistent possibly due to the paucity of randomized controlled trials and large-scale observational and clinical epidemiological studies with standardized study designs and methods. However, the results available today allow establishing a negative relationship between monitoring these dietary patterns and the risk of AD.

#### **Keywords**

*Mediterranean diet; Japanese diet; physical activity; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; cognitive function*

## **Introducción**

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica, entre otras, resultan de la producción aberrante y acumulación de agregados de proteínas mal plegadas en el cerebro, siendo el principal grupo de riesgo las personas de tercera edad. Como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, la población cada vez es más envejecida por lo que la prevalencia de dichas patologías está en aumento, interfiriendo notablemente en la calidad de vida tanto de aquellos que las padecen como de sus familiares y/o cuidadores. Por ello, debido al gran impacto socioeconómico que suponen, constituyen a nivel mundial un gran problema para la Salud Pública<sup>(1,2)</sup>. Concretamente, se ha estimado que la prevalencia de



---

la enfermedad de Alzheimer (representa entre un 60% y 70% del total de casos de demencia<sup>(3)</sup>) y otros tipos de demencia a nivel global, se duplica cada 5 años entre las edades de 50-80 años en ambos sexos, seguido de una ralentización de dicho incremento<sup>(4)</sup>. Por otro lado, se estima que el número de personas con demencia pase de 46.78 millones a 131.45 millones de desde 2015 hasta 2050, lo que supone un incremento del 181%<sup>(5)</sup>

### Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la forma más común dentro de las enfermedades neurodegenerativas, que consiste en un deterioro cognitivo progresivo que afecta a la memoria, al estado de ánimo, a la capacidad de aprendizaje, la orientación, comprensión, etc. Se caracteriza por la presencia de alteraciones en el procesamiento y degradación de dos tipos de proteínas que resultan en dos tipos de agregados proteicos: por un lado, acumulaciones del péptido  $\beta$ -amiloide insoluble formando a nivel extracelular lesiones multicelulares esféricas, llamadas placas seniles (PS); y, por otro lado, agregados de la proteína tau hiperfosforilada a nivel intracelular, que dan lugar a una red de filamentos muy compacta, denominados ovillos neurofibrilares (ONFs). Todo ello, resulta en una pérdida sináptica y neuronal<sup>(6,7,8)</sup>. El mecanismo molecular se detalla en mayor profundidad en la Figura 1. En condiciones fisiológicas, la enzima  $\alpha$ -secretasa escinde la proteína precursora amiloide (APP) dando lugar a sAPP $\alpha$  (forma soluble) que, a su vez, es escindida por la enzima  $\gamma$ -secretasa formando el péptido p3 evitando así, la formación de las placas seniles (PS). Por otro lado, la proteína Tau citosólica, bajo condiciones normales, colabora en el ensamblaje de los dímeros de tubulina para formar los microtúbulos, y en la estabilización de estos ya que participan en el transporte celular de proteínas y aminoácidos, lo cual es necesario para el correcto funcionamiento de las neuronas, incluyendo la sinapsis. En la EA, la APP es escindida por la enzima  $\beta$ -secretasa dando lugar a sAPP $\beta$ . Esta es escindida por la enzima  $\gamma$ -secretasa formándose las proteínas  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) de 40-42 aminoácidos, que se van agregando en forma de placas seniles (PS). Consecuentemente, aumentan las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que favorece la formación de ovillos neurofibrilares (ONFs). Esto resulta en la activación de kinasas responsables de la hiperfosforilación de la proteína tau, por lo que no es capaz de unirse ni estabilizar los microtúbulos, favoreciendo la formación de ONFs<sup>(8)</sup>.

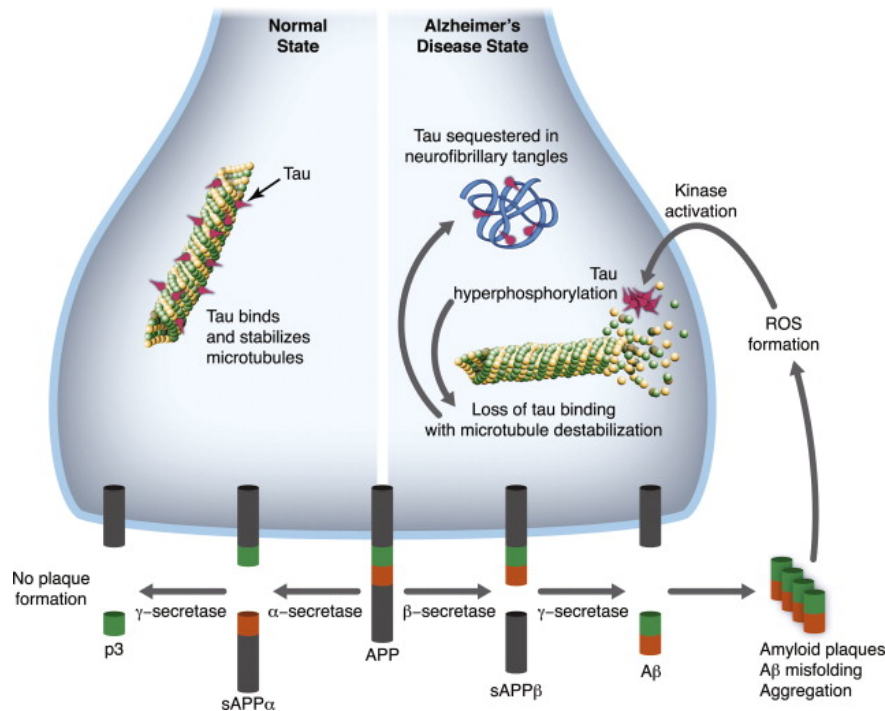


Figura 1. Mecanismo molecular de la enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>(8)</sup>.

Las placas seniles pueden acceder al interior de los vasos sanguíneos e interrumpir el flujo hacia el cerebro. Además, el daño neuronal que producen causa la activación de la microglía, astrocitos y del sistema del complemento. Esto conlleva una situación de estrés oxidativo con alta producción de radicales libres y un incremento de la entrada de iones  $Ca^{2+}$ , lo que intensifica la apoptosis neuronal. Los péptidos  $\beta$ -amiloide también son capaces de inducir la síntesis de moléculas proinflamatorias como las prostaglandinas, excitotoxinas y citocinas. Esta inflamación provoca daños en la función neuronal y finalmente, la muerte neuronal lo que da lugar a una alteración en la neurotransmisión (reducción de acetilcolina en el hipocampo, disminución de noradrenalina y serotonina, etc). Asimismo, los ONFs también activan la microglía e inducen procesos inflamatorios provocando daño y muerte neuronal<sup>(9)</sup>.

Desde el punto de vista anatómico, las personas con la EA presentan una atrofia cerebral general, como consecuencia de la muerte neuronal. Concretamente, se produce una atrofia del hipocampo, relacionado con la memoria y la cognición, alteración de la corteza entorrinal, relacionada con la memoria y procesos olfatorios, resultando en una disminución del grosor del cortex cerebral y una afectación de los lóbulos frontal, temporal y parietal, responsables de la función cognitiva, movimiento, procesamiento, etc.<sup>(9-12)</sup>.



No obstante, la etiología exacta de la EA todavía se desconoce. El 1% o menos de los casos de EA son hereditarios, teniendo una base genética que conlleva mutaciones en los genes que codifican para las siguientes proteínas: la *proteína precursora amiloidea (APP)*, *presenilina-1 (PS1)*, o *presenilina-2 (PS2)*, siendo estas dos últimas, subunidades de la enzima  $\gamma$ -secretasa, responsable de la proteólisis de la APP. Además, un estudio del genoma completo (GWASs: Genome-wide association studies) en pacientes con EA de inicio tardío, determinó que los portadores del alelo de la isoforma  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E (*APOE4*), presentan mayor riesgo de desarrollar la EA, aunque el mecanismo que subyace este descubrimiento no se ha definido<sup>(8,9,13)</sup>. También existen casos que parecen deberse a factores ambientales habiendo un mayor riesgo a partir de los 65 años y en el sexo femenino<sup>(9)</sup>.

## Función cognitiva

La función cognitiva se ve alterada en diferentes tipos de demencia como, por ejemplo, en la EA<sup>(6-8)</sup>. Las funciones cognitivas permiten desempeñar adecuadamente los procesos de recepción, selección, transformación, almacenamiento, elaboración y recuperación de la información en los diferentes sujetos. Las más importantes son: orientación, gnosia, atención, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria, habilidades visoespaciales y praxia<sup>(14)</sup>.

En la actualidad, existen diversas pruebas para determinar la función cognitiva. Estas se utilizan ampliamente con el fin de detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas que padecen algún tipo de demencia. Aunque estas pruebas no indican la causa específica del deterioro, son de especial interés ya que contribuyen en su detección. Las más empleadas son: Mini-Mental State Exam (MMSE), siendo la puntuación máxima de 30 puntos, con sospecha de discapacidad en los sujetos cuya puntuación es de 25 o menos (aunque depende del estudio); Test del Dibujo del Reloj (TDR); Mini-Cog Test; y Montreal Cognitive Assessment (MoCA), con puntuación similar al MMSE<sup>(15)</sup>.

Cuando la realización de los tests anteriores no sea posible debido a la condición de los pacientes, existen otras herramientas de gran utilidad para evaluar el grado de daño de la función cognitiva como son, entre otros, la escala GDS-FAST (Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging Tool) de Reisberg y la valoración CDR (Clinical Dementia Rating):

- Escala GDS-FAST de Reisberg: la escala GDS consiste en 7 estadios diferentes: sin deterioro cognitivo, deterioro cognitivo muy leve (relacionado con el envejecimiento), leve, moderado (demencia leve), moderadamente grave (demencia moderada), grave (demencia moderadamente grave) y muy grave (demencia grave). La escala



---

FAST se desarrolló con el objetivo de proporcionar subestadios en las fases más avanzadas de la enfermedad<sup>(16,17)</sup>.

- Valoración CDR: consiste en una escala de 5 puntos: sin deterioro cognitivo, demencia muy leve, demencia leve, demencia moderada y demencia grave<sup>(18)</sup>.

En la actualidad, no existe cura para las enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer, siendo bastante limitado el tratamiento farmacológico del que se dispone hoy en día. Por ello, un enfoque preventivo de esta enfermedad es de especial interés. Se piensa que factores modificables vasculares y relacionados con el estilo de vida juegan un papel importante en el desarrollo de síndromes de predemencia y demencia y que, por lo tanto, se pueden prevenir. Existen enfermedades que aumentan el riesgo o predisponen al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, tales como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, elevado índice de masa corporal (IMC), o el síndrome metabólico. Por tanto, previniendo el desarrollo de estas enfermedades permitirá la prevención, por ende, del deterioro cognitivo. Para ello, la modificación de factores como la dieta y el ejercicio físico son críticos para evitar el desarrollo de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas<sup>(19)</sup>.

## Dieta Mediterránea

La dieta Mediterránea (DM), es característica de los países del Mediterráneo como España, Grecia, Italia, Portugal, etc. Su seguimiento se considera una medida preventiva frente al padecimiento de enfermedades crónicas y se ha asociado a un incremento en la esperanza de vida. Esto se debe a que el objetivo que persigue es la prevención de determinadas enfermedades mediante la adopción de una dieta prudente, es decir, que sea nutricionalmente equilibrada, sana y palatable. No obstante, esta dieta también debe tenerse en cuenta como un estilo de vida por lo que influyen muchos factores más como son las formas culinarias, costumbres, celebraciones, actividades humanas, etc., siendo, además, una dieta sostenible puesto que reduce el impacto negativo sobre el medio ambiente. De forma general, la DM se basa en una alta ingesta de verdura, fruta, hortalizas, cereales no refinados, leguminosas y frutos secos; la utilización del aceite de oliva como principal grasa culinaria; una ingesta moderada de productos lácteos, huevos, pescado y alcohol (en forma de vino tinto y debe consumirse de forma moderada y en el contexto de una dieta equilibrada); y baja ingesta de carne, caracterizándose, por tanto, por ser una dieta baja en grasas saturadas<sup>(20-22)</sup>.

Una descripción más concreta se refleja en la pirámide de la DM (Figura 2), encontrándose en la base aquellos alimentos que deben sustentar dicha dieta, siendo éstos los productos procedentes de cereales como el pan, la pasta y el arroz (preferiblemente productos



---

integrales) pues son fuente de carbohidratos que contribuyen al aporte de energía; gran variedad de frutas, verduras y hortalizas como principales fuentes de antioxidantes y fibra; y el aceite de oliva como fuente de vitamina E,  $\beta$ -carotenos y ácidos grasos monoinsaturados (MUFA). En los estratos superiores, se muestran los alimentos que deben consumirse moderadamente. Diariamente, se ha de consumir productos lácteos, principalmente yogur y quesos ya que son fuente de proteínas de alto valor biológico, vitaminas y microorganismos que contribuyen al equilibrio de la microflora intestinal (en los productos fermentados). Por otro lado, también de forma diaria, deben consumirse frutos secos y legumbres. De forma semanal, se recomienda consumir carne magra frente a la carne roja y/o procesada ya que el consumo excesivo de grasas animales no se considera saludable; huevos (hasta 4 unidades por semana) ya que contienen proteínas de alto valor biológico, ácidos grasos, vitaminas y minerales; y pescado azul por ser fuente de omega 3. Los dulces como la bollería deben consumirse de forma ocasional. El consumo de entre 1,5-2 litros de agua al día es imprescindible en la DM. Finalmente, es muy importante realizar actividad física diariamente y descansar adecuadamente<sup>(23)</sup>. La DM cumple con el aporte energético de macronutrientes recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS): 55-60% de carbohidratos, 10-15% de proteínas y menos del 30% de grasas<sup>(13,24)</sup>.





**Figura 2. Estructura de la pirámide de la dieta Mediterránea tradicional.** Desarrollada por 'International Foundation of Mediterranean Diet (IFMeD) (2016)<sup>(25)</sup>.

La dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), es una combinación entre la dieta Mediterránea y la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), en la cual se incluyen alimentos y compuestos bioactivos destinados a reducir el riesgo de demencia, incluida la EA, y favorecer la salud cerebral. Esta dieta se basa en 15 grupos de alimentos: 10 alimentos saludables para el cerebro (verduras de hoja verde, otras verduras, frutos secos, bayas, legumbres, cereales integrales, pescado, pollo, aceite de oliva y vino) y 5 alimentos poco saludables (carne roja, mantequilla y margarina, queso, dulces y frituras o comida rápida). Dicha dieta ha demostrado una reducción del 53% del riesgo de sufrir la EA en los sujetos más adherentes<sup>(26-28)</sup>.

Por otro lado, existen diferentes índices de evaluación del nivel de adherencia a DM, entre los cuales los más empleados son:

- Mediterranean Diet Score (MDS): este índice, desarrollado por primera vez por A. Trichopoulou, permite determinar el cumplimiento de la DM en adultos y ancianos mediante



---

un sistema de puntuación que comprende de 0 a 9 puntos, siendo 0 el menor grado de cumplimiento, y 9 el mayor grado de cumplimiento<sup>(29,30)</sup>.

- KIDMED test: es una herramienta utilizada para evaluar la adherencia de niños y adolescentes a la DM. Se trata de un cuestionario de 16 preguntas y con una puntuación de 0 a 12 (12 indica la mayor adherencia a la DM)<sup>(31)</sup>.

- Mediterranean Diet Score for Pregnancy (MDS-p): este índice se basa en el MDS, pero adaptado a las necesidades en el embarazo<sup>(32)</sup>.

- Relative Mediterranean Diet Score (rMDS): este índice incorpora 9 componentes nutricionales de la DM. El rango de puntuación es de 0 (la menor adherencia a la DM a 18 (máxima adherencia)<sup>(33)</sup>.

- Existen cuestionarios de adherencia a la DM utilizados por el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) y PREDIMED Plus como pueden ser el cuestionario de 14 puntos de la DM, el cuestionario de Actividad Física y el cuestionario de Frecuencia de Consumo<sup>(34)</sup>.

• PREDIMED: El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) se trata de un ensayo aleatorizado llevado a cabo en España, iniciado en el año 2003, cuya finalidad es determinar qué papel tiene la DM en la prevención primaria de enfermedades crónicas. En dicho ensayo se reclutaron 7447 voluntarios, de los cuales las mujeres tenían entre 60 y 80 años y los hombres entre 55 y 80 años, que presentaban alto riesgo cardiovascular y debían ser diabéticos tipo 2 o bien, cumplir 3 o más de las siguientes características: ser fumador, ser hipertenso, presentar alteraciones en los niveles de colesterol, tener obesidad o sobrepeso y/o tener una historia familiar de enfermedad cardiaca precoz. Concretamente, el objetivo principal es hacer una comparación entre la DM suplementada con aceite de oliva virgen extra, la dieta DM suplementada con frutos secos y una dieta baja en grasa, y sus efectos en la aparición de enfermedades cardiovasculares. El ensayo PREDIMED ha permitido conocer los beneficios que aporta la DM en la prevención de muchas enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, la hipertensión o las enfermedades neurodegenerativas<sup>(35)</sup>.

• PREDIMED-plus: El estudio PREDIMED Plus, al igual que el PREDIMED, es un ensayo aleatorizado llevado a cabo en España y es continuación de éste. No obstante, tiene como objetivo principal determinar el efecto sobre las emociones y eventos cardiovasculares de una intervención intensiva de pérdida de peso basada en una DM hipocalórica (suplementada con aceite de oliva virgen extra y frutos secos), actividad física y terapia conductual, en comparación con un grupo control, el cual está sometido a un patrón de DM, suplementada con



---

aceite de oliva virgen extra y frutos secos, pero sin restricción calórica ni promoción de la actividad física o pérdida de peso. La hipótesis que se plantea es que dicha intervención intensiva es una aproximación a largo plazo para la pérdida de peso en adultos que padecen obesidad y sobrepeso, ejerciendo un efecto beneficioso sobre la morbilidad y mortalidad asociadas a eventos cardiovasculares. También, PREDIMED-plus trata de averiguar si la intervención intensiva presenta o no efectos positivos en otras condiciones relacionadas con el sobrepeso y la obesidad como el cáncer, la diabetes mellitus tipo 2, fracturas óseas, cálculos biliares, enfermedades neurodegenerativas, etc.<sup>(36)</sup>.

### **Dieta japonesa**

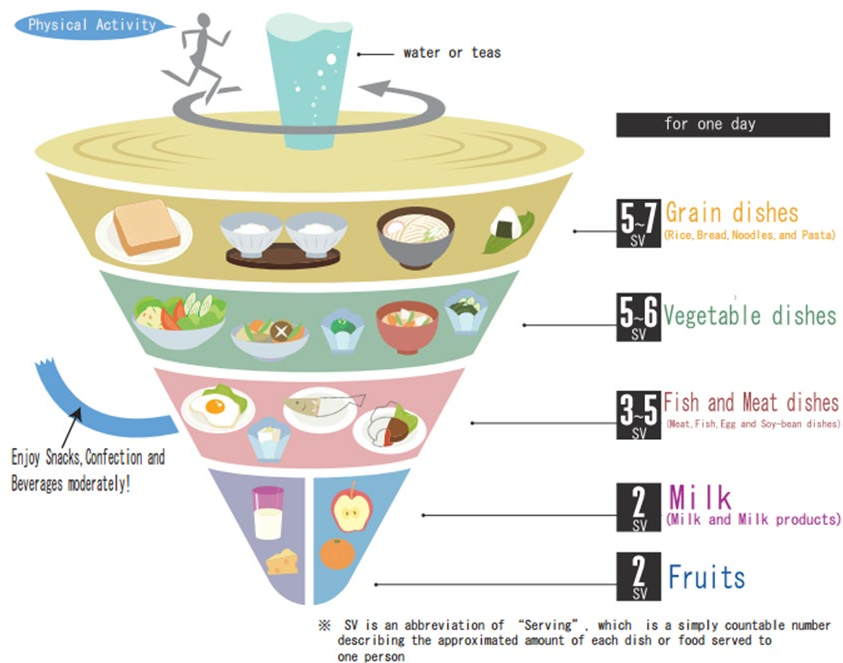
La población japonesa es considerada la más longeva en todo el mundo debido en gran parte a su alimentación y por ello, el interés por el conocimiento y seguimiento de los hábitos dietéticos japoneses ha aumentado a lo largo de los años. La cultura gastronómica tradicional de los japoneses se conoce como *washoku* que consiste en arroz como alimento básico, acompañado de otros platos, sopa y encurtidos. Juntos, forman la estructura básica de una comida, habitualmente consumida con palillos y cuencos de madera. Otro aspecto característico de la dieta japonesa es el sabor umami, procedente del glutamato monosódico (GMS), que juega un papel importante en la mejora de la palatabilidad de los alimentos. Asimismo, la gran utilización de agua en la cocina japonesa permite obtener el sabor umami a partir de algas secas y escamas de bonito seco que constituyen los principales ingredientes del caldo *dashi* (base de sopas y salsas en la cocina japonesa). Los métodos culinarios utilizados permiten mantener un alto contenido de agua en los alimentos, lo que aporta numerosos beneficios nutricionales. Al igual que la DM, la dieta japonesa es un estilo de vida y, por ello, se basa en la selección de alimentos, en los métodos culinarios, en cómo los ingredientes contribuyen a un estado nutricional equilibrado y la muestra de aprecio hacia ella y la socialización (Tabla 1)<sup>(37)</sup>.



**Tabla 1.** Elementos básicos de la dieta japonesa tradicional<sup>(37)</sup>.

Elements	Contents	Description
Foodstuffs	Seasonal foods	Rice, vegetables, wild plants, mushrooms, variety of fish
Dishes	Cooking methods with abundant water, <i>dashi</i> stock, delicious meals, with vegetables and seafood	Steaming, boiling, and stewing
Nutrition	Relative low-calorie density, low total fat, high quality protein, variety of ingredients, easy to eat different nutrients	Nutritionally well-balanced
Hospitality	Health and family ties	The joy of eating together and caring for one another

El patrón piramidal de la dieta japonesa (Figura 3) consiste en: en la base de la pirámide se encuentran platos a base de cereales como son el arroz, pan o pasta (fideos), proporcionando una ración, aproximadamente, 40 gramos de carbohidratos; acompañados del consumo diario de agua o té y realización de actividad física de forma regular. Después, se encuentran platos a base de vegetales como, por ejemplo, ensaladas, verduras cocinadas o sopas, pesando una ración alrededor de 70 gramos (sin cocinar). Seguidamente, se encuentran platos de pescado, huevo, carne y productos a base de soja. Una ración de carne o pescado contiene 6 gramos de proteína, de forma aproximada. Finalmente, en la cima de la pirámide se encuentran los productos lácteos, conteniendo una ración 100 mg de calcio; y la fruta, de la cual una ración pesa cerca de los 100 gramos<sup>(13,38)</sup>.



**Figura 3. Pirámide de la dieta japonesa e ingesta de nutrientes en raciones al día.** Desarrollada por 'Ministry of Education, Science and Culture, the Ministry of Health and Welfare, and the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries'<sup>(39)</sup>.

La dieta japonesa tradicional, *washoku*, se caracteriza por un aporte calórico de un 60% de carbohidratos, 15% de proteínas y 25% de grasas. Esta dieta se considera baja en calorías debido al predominio de verduras, pescado, carne magra y arroz, pero con una alta disponibilidad de nutrientes que garantiza un excelente equilibrio nutricional y, por ello, es reconocida mundialmente como una dieta saludable. La ingesta total de energía y grasas es significativamente menor que en la dieta occidental, debido a la baja ingesta de carnes rojas y procesadas, productos lácteos enteros, cereales refinados, bebidas azucaradas y alcohólicas y dulces. Por otro lado, la dieta japonesa presenta un índice glucémico más alto que las dietas occidentales, principalmente debido al consumo de arroz blanco, pan, pasta o mermeladas. Sin embargo, esto se compensa con la ingesta de variedades integrales que contribuyen al suministro de fibra dietética, con el fin de ralentizar la digestión evitando así, la ingesta entre comidas<sup>(13)</sup>.

Por otra parte, debido a que la cultura sobre la alimentación y los hábitos dietéticos varían de un país a otro, los cuestionarios utilizados para evaluar la frecuencia de consumo



---

alimentario deben adaptarse a cada país. Por ello, cabe destacar dos cuestionarios utilizados en Japón:

- DHQ (Diet History Questionnaire): El DHQ consta de 150 alimentos y bebidas con una duración de entre 45 y 60 minutos para su realización.
- BDHQ (Brief Self-Administered Diet History Questionnaire): El BDHQ es una versión simplificada que consta de 58 alimentos con una duración de entre 15-20 minutos.

Ambos cuestionarios son válidos y efectivos a la hora de proporcionar resultados sobre el aporte de energía y de nutrientes en función de los hábitos dietéticos en la población japonesa y, por ende, se pueden utilizar a grande escala en estudios epidemiológicos en Japón<sup>(40)</sup>.

## Objetivos

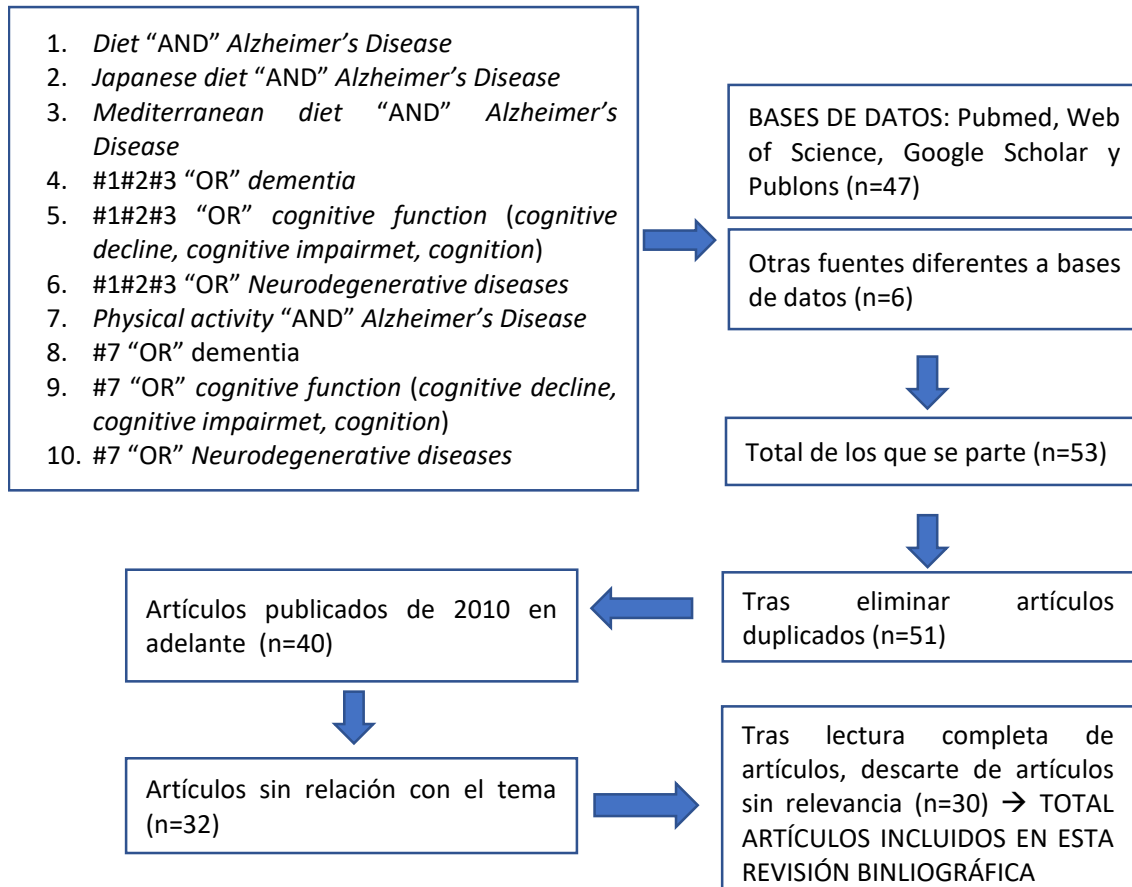
El objetivo general de este trabajo es observar cómo influyen los hábitos alimenticios en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Los objetivos específicos son:

- Comparar el patrón dietético de la dieta Mediterránea con el de la dieta japonesa.
- Determinar el papel de dichos patrones dietéticos en la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

## Metodología

Revisión bibliográfica, que ha girado en torno al tema de estudio “Dieta Mediterránea y Dieta Japonesa VS enfermedades neurodegenerativas”. Las palabras clave utilizadas son: *diet, Japanese diet, Mediterranean diet, neurodegenerative diseases, Alzheimer’s Disease, cognition, cognitive function, cognitive decline, cognitive impairment, dementia, physical activity*. Los operadores booleanos utilizados en este trabajo han sido “AND”, que permite obtener resultados con todos los términos incluidos (ejemplo: “Mediterranean diet AND Alzheimer’s disease”) y “OR”, que permite obtener resultados con al menos uno de los términos (ejemplo: Alzheimer’s disease OR dementia).



## Resultados

### Dieta Mediterránea y la enfermedad de Alzheimer

Según una revisión sistemática de evidencia procedente de estudios epidemiológicos y ECA, una alta adherencia a DM se asocia a una disminución de deterioro cognitivo, una reducción del riesgo de evolución de deterioro cognitivo leve (DCL) a EA y de cualquier causa de mortalidad asociada a la EA. Esto puede deberse a los efectos que tiene esta dieta a nivel vascular, reduciendo los niveles de colesterol LDL e incrementando los niveles del colesterol HDL y que, en última instancia se relaciona con la función cognitiva. Otro posible mecanismo es la reducción del estrés oxidativo debido al alto contenido de antioxidantes como la vitamina E, vitamina C, el ácido fólico y polifenoles. También, puede deberse a la disminución de los



procesos inflamatorios a nivel cerebral. La DM también se ha asociado a una disminución del riesgo de síndrome metabólico que predispone la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Además, se hace referencia a interacciones gen-nutriente: una relación positiva significativa entre la adherencia a la DM y la puntuación obtenida en el MMSE en aquellas personas que presentan el alelo T del gen *clusterina* (*CLU*) rs11136000 y los que presentan el polimorfismo rs3851179 en el gen *PICALM* (ambos genes asociados a un mayor riesgo de EA). Por último, se determinó que la función cognitiva era mejor en no portadores del alelo *APOE4* o portadores de este alelo pero que seguían el patrón dietético de la DM<sup>(41)</sup>.

El consumo a largo plazo de la DM, tiene efectos beneficiosos sobre la calidad y esperanza de vida de las personas. La gran cantidad de nutrientes, procedentes de la gran variedad de alimentos saludables que se incluyen en esta dieta, conduce a un aumento de la neuroplasticidad, neurogénesis y de la síntesis de neurotransmisores, que favorecen la función cognitiva. Asimismo, disminuye el estrés oxidativo lo cual conduce a una mejor función cognitiva. También, se ven disminuidas la hiperglucemia, las dislipemias, hipertensión y obesidad, enfermedades que contribuyen a la aparición de enfermedades neurodegenerativas<sup>(42)</sup>.

Otras dos revisiones sistemáticas de estudios clínicos y epidemiológicos recopilaron información acerca de los nutrientes de la DM para estudiar sus efectos en la modulación del riesgo de la EA y demencia y los posibles mecanismos responsables. Establecen las siguientes asociaciones<sup>(19,29)</sup>:

- **Consumo de pescado y aceite de oliva como fuente de ácidos grasos:** en la DM, la principal fuente de omega 3 es el pescado azul, y la principal fuente de omega 6 son los aceites vegetales. Cabe destacar que el ratio omega 6: omega 3 debe ser 5:1 para conseguir efectos saludables. Por un lado, el aceite de oliva puede actuar como factor protector contra el deterioro cognitivo debido a sus altos niveles de MUFA y compuestos polifenólicos, con potente acción antioxidante. Se ha dado el hallazgo de que existe menor riesgo de demencia o deterioro cognitivo en poblaciones con alta ingesta de alimentos ricos PUFA, sobre todo de la serie omega 3, ya que pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares que podrían provocar la enfermedad de Alzheimer, aumentando los niveles de colesterol HDL, disminuyendo los niveles de colesterol LDL, y manteniendo la integridad estructural de las membranas neuronales controlando así, el flujo sináptico y la neurotransmisión. En estudios realizados en ratas transgénicas adultas, se determinó que la administración de ácido docosahexaenoico (DHA) mejoraba su capacidad de aprendizaje, evitaba la apoptosis neuronal como consecuencia de los péptidos  $\beta$ -amiloide solubles y





disminuía la acumulación de estos péptidos y de las proteínas tau hiperfosforiladas. Por otro lado, el consumo de SFA está asociado al aumento de riesgo de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en portadores del alelo *APOE4*, ya que puede favorecer la acumulación de péptidos A $\beta$ , el estrés oxidativo y el incremento de otros factores de riesgo que llevan al deterioro cognitivo, y disminuir los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), necesario para la plasticidad neuronal y la función cognitiva, en el hipocampo. Por otra parte, la vitamina D presente en el pescado, es esencial en la función neuronal, regulación de neurotransmisores y factores neurotróficos ya que tiene efectos antiinflamatorios y anti isquémicos.

- **Consumo de productos lácteos:** se ha relacionado el consumo de productos lácteos con la mejora de la función cognitiva de forma directa o mediante los efectos a nivel cardiovascular y metabólico puesto que contienen elevados niveles de calcio y otros compuestos bioactivos que contribuyen a la pérdida de peso y grasa, lo que disminuye los procesos inflamatorios. La vitamina D, también presente en los lácteos, puede que sea capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa. El fósforo y magnesio, también presentes en estos productos, regulan la presión arterial. El magnesio tiene actividad antiinflamatoria, antioxidante y disminuye los niveles de colesterol y triglicéridos. Todo ello, se ha asociado a una disminución del riesgo de alteraciones en la función cognitiva.

- **Consumo de alcohol:** el consumo con mucha moderación de alcohol en forma de vino tinto, esto es, de una a cuatro bebidas al día (de 14- 52 gramos de alcohol), puede estar relacionado con una mejora en la función cognitiva en comparación con los que no consumen alcohol y los que lo consumen en exceso. Puede deberse a que reduce los factores de riesgo cardiovasculares y evita accidentes cerebrovasculares protegiendo, por tanto, los vasos cerebrales de posibles demencias vasculares (DVa). Esto puede deberse a que el vino tinto contiene elevadas cantidades de sustancias antioxidantes como los polifenoles (flavonoides como las antocianinas y flavanoles; no flavonoides como el resveratrol y ácido gálico), que contribuyen positivamente en la protección frente a enfermedades vasculares y demencias.

- **Consumo de verduras, frutas y cereales:** un alto consumo de verduras, frutas y cereales confiere un aporte de sustancias bioactivas, como los antioxidantes, con el fin de proteger frente al desarrollo de demencias ya que protegen frente al estrés oxidativo y nitrosativo. Se piensa que la vitamina E (tocoferoles),  $\beta$ -carotenos y otros flavonoides, la vitamina C, vitaminas del grupo B (como el folato) y minerales (como el selenio) mejoran la función cognitiva y reducen el riesgo de aparición de la EA. Los polifenoles como la quercetina,



---

además de ser antioxidantes, también presentan propiedades antiinflamatorias por lo que pueden proteger frente al desarrollo de demencias.

Una revisión sobre la prevención de enfermedades neurodegenerativas establece que la adherencia a la DM puede suponer grandes beneficios y proteger frente a la evolución del deterioro cognitivo leve a la EA. Asocia la DM con un efecto positivo contra factores de riesgo cardio- y cerebrovasculares, por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias ejerciendo, indirectamente, una función neuroprotectora. El consumo de esta dieta puede resultar en un mayor grosor de la corteza cerebral, mayor volumen cerebral y de sustancia gris y blanca. Estos beneficios, según este estudio se deben a diversos nutrientes. El aceite de oliva ha demostrado, en modelos de ratón con EA, una mejor función cognitiva y una reducción en los niveles de los péptidos A $\beta$  y proteína tau hiperfosforilada, y en la consecuente disminución de la inflamación de los astrocitos. Estos mismos resultados se obtuvieron tras administrar oleuropeína aglicona y oleocantal, polifenoles procedentes del aceite de oliva virgen extra. El hidroxitirosol, otro polifenol procedente del aceite de oliva parece mejorar la sensibilidad a la insulina en cultivos de astrocitos derivados de EA, lo cual es de gran importancia ya que se ha asociado la resistencia a la insulina con el desarrollo de la EA. Finalmente, el resveratrol, un polifenol presente en el vino tinto, también parece tener un efecto protector contra la EA pues evita la apoptosis inducida por los péptidos A $\beta$  en estudios in vitro en ratas<sup>(10)</sup>.

Otro estudio sobre la importancia de los alimentos funcionales de la DM asocia dicha dieta con una mayor capacidad antioxidante. Establece que puede proteger frente a la diabetes mellitus tipo 2 debido a los productos ricos en PUFAs, verduras, fruta, cereales integrales y alimentos con índice glucémico bajo. Se ha relacionado con una reducción de los niveles de colesterol, homocisteína, apolipoproteínas B y menor IMC; y la aparición de eventos adversos cardiovasculares se ha visto disminuida. Se ha observado que algunos componentes de esta dieta pueden mejorar la función cognitiva. Las verduras, frutas y frutos secos son muy ricos en polifenoles (flavonoides, isoflavonoides, etc.), fitosteroles y ácido fólico, compuestos bioactivos esenciales beneficiosos para la salud. Los PUFAs presentes en el pescado regulan factores hemostáticos protegiendo así, de enfermedades cardiovasculares y manteniendo las funciones a nivel neuronal. El aceite de oliva, rico en MUFAs, polifenoles, escualeno y tocoferoles, supone grandes beneficios a nivel cardiovascular y en la modulación de respuestas inflamatorias e inmunitarias. La presencia de minerales como el potasio, magnesio y calcio en alimentos procedentes de plantas también reducen los niveles de presión arterial. Finalmente, establece que los métodos culinarios y la realización de actividad física pueden intensificar los efectos beneficiosos de esta dieta<sup>(43)</sup>.



Una revisión de la evidencia existente sobre la dieta y los procesos inflamatorios en el envejecimiento cognitivo y la EA determina que un mayor grado de adherencia a la DM está asociado a una mejor función cognitiva, un retraso y menor riesgo de deterioro cognitivo y desarrollo de la EA. Relaciona la adherencia a la DM con mejores estructuras y funciones cerebrales que protegen frente a la neurodegeneración (mayor grosor de la corteza cerebral, mayor volumen del cerebro, una tasa más lenta de atrofia hipocampal y una menor acumulación de péptidos  $\beta$ -amiloide a mediana y avanzada edad). Los posibles mecanismos responsables a los que hace referencia son (observados en animales): los antioxidantes y antiinflamatorios (polifenoles (flavonoides, etc.) presentes en la fruta, verdura, vino tinto, aceite de oliva; PUFAS omega 3 del pescado), que suprimen los procesos neuroinflamatorios y apoptosis neuronal típicos de la EA mediante la inhibición de los radicales libres y de la producción de citocinas resultantes de la activación de la microglía, mediante la regulación negativa de la actividad de determinados factores de transcripción como del NF- $\kappa$ B e inhibiendo las vías de señalización celulares proinflamatorias (también indirectamente reduciendo la inflamación sistémica). Finalmente, menciona que la microbiota intestinal se ve influenciada por la dieta, pudiendo su alteración comprometer la integridad de la barrera hematoencefálica y contribuir a la neuroinflamación y aparición de la EA mediante la activación microglial y alteración del aclaramiento amiloide. Por tanto, se han obtenido datos preliminares de que la DM aumenta el número de especies beneficiosas en la microbiota<sup>(11)</sup>.

Según una revisión sobre la evidencia clínica y preclínica que existe sobre la DM, la dieta DASH y la dieta MIND sobre la protección de la salud cerebral, establece que la DM puede ejercer una acción preventiva contra el riesgo de desarrollo de la EA. Esto se debe a su alto contenido en MUFAs, oleuropeína e hidroxitirosol, procedentes del aceite de oliva; PUFAs del pescado; otros polifenoles (flavonoides: catequina,  $\beta$ -carotenos, antocianinas); otros carotenoides (luteína); vitaminas (A, B1, B6, B9, B12, D y E); y minerales (magnesio, potasio, calcio, yodo, zinc y selenio), con efectos antioxidantes y antiinflamatorios. También se ha observado un mantenimiento saludable de las estructuras del cerebro con la DM (mayor grosor del córtex, mayor volumen de sustancia gris y blanca, etc.) y mejoras en la fluidez de las membranas y actividad de enzimas neuronales. Esta dieta presenta un efecto beneficioso contra factores de riesgo vasculares y metabólicos. Además, preserva la actividad metabólica del cerebro y el metabolismo de la glucosa en regiones cerebrales susceptibles a la EA. Influyen también los métodos culinarios y el estilo de vida. Los posibles mecanismos responsables son: protección frente a la disfunción neurovascular, frente al estrés oxidativo, a la neuroinflamación y a la disbiosis de la microbiota intestinal<sup>(26)</sup>.



Otra revisión en la que se ha estudiado la asociación entre compuestos bioactivos y la prevención de la EA, determina que la DM presenta un alto contenido en nutrientes y compuestos bioactivos que pueden suponer un gran beneficio en la prevención de la EA. Dentro de estos nutrientes y compuestos bioactivos se pueden encontrar: compuestos fenólicos procedentes del aceite de oliva (oleuropeína, hidroxitirosol y oleocantal) y procedentes de frutas y verduras de color rojo, violeta y azul (antocianinas); los PUFAs omega 3 procedentes del pescado (DHA); vitaminas liposolubles (vitamina D del pescado; vitamina E de frutos secos, semillas y aceite vegetales); isotiocianatos (sulforafano) presentes en plantas crucíferas; y carotenoides en frutas y verduras (astaxantina, luteína, zeaxantina, licopeno); que reducen los niveles de péptidos A $\beta$  y de proteína tau hiperfosforilada mediante sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, mediante la protección de las estructuras celulares e inhibición de la apoptosis neuronal<sup>(9)</sup>.

Se estudió en mayor profundidad el efecto del aceite de oliva sobre la EA. Se estableció que los biofenoles de este aceite como la oleuropeína e hidroxitirosol, así como su contenido en MUFAs como el ácido oleico, presentan efectos cardioprotectores y neuroprotectores. Esto se debe a sus efectos antioxidantes frente al estrés oxidativo, antiaterogénicos, antitrombóticos, antiinflamatorios y mediante la inhibición de las enzimas involucradas en la patogénesis de la EA (acetilcolinesterasas, butirilcolinesterasas,  $\beta$ -secretasas e histona deacetilasas. Además, se ha visto la capacidad de estos compuestos de disminuir los niveles glucemia<sup>(59)</sup>.

## Dieta japonesa y la enfermedad de Alzheimer

Una revisión sistemática cuyo objetivo es comparar la influencia que tienen las dietas japonesa, Mediterránea y argentina en el inicio o prevención de la demencia senil y la EA, determinó que los siguientes nutrientes y mecanismos de la dieta japonesa suponen un beneficio en la prevención frente al deterioro de la función cognitiva<sup>(13)</sup>:

1. **Consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA):** la dieta japonesa se caracteriza por una elevada ingesta de pescado azul, fuente muy rica en PUFAs omega 3. Los PUFAs, en especial los DHA, se han relacionado con una mejora en la función cognitiva. También están presentes en aceites vegetales utilizados en esta dieta como el aceite de soja, nueces, girasol y semillas de lino. Las algas marinas tienden a sintetizar grandes cantidades de estos ácidos grasos y, debido a sus propiedades antioxidantes, se demostraron efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. Los niveles de DHA en el hipocampo disminuyen a medida que se envejece y con la EA, lo que a su vez se asocia con la reducción de la memoria



de aprendizaje espacial. Se ha propuesto que el DHA y el ácido eicosapentaenoico (EPA) ejercen un mecanismo para mejorar el desarrollo y el mantenimiento de la memoria espacial debido a sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos, que se traducen en la protección frente a la neurotoxicidad y EA en ancianos.

2. **Consumo de alimentos ricos en sustancias antioxidantes:** el miso, un ingrediente tradicional de la dieta japonesa consiste en una pasta de soja fermentada rica en carbohidratos, PUFAs, vitaminas, microorganismos, sales y minerales, y proteínas, presentando propiedades antioxidantes. El caldo *dashi* también se ha relacionado con una acción antioxidante. Las verduras consumidas en esta dieta contienen altos niveles de antioxidantes. Por otro lado, el componente bioactivo astringente del té verde es un tipo de polifenol conocido como catequina, capaz de reducir los niveles de colesterol en sangre y moderar la absorción de grasas en el cuerpo. Los tés contienen otros compuestos fenólicos como el ácido gálico, cafeico, clorogénico o cinámico, la quercetina y proantocianidinas; y cafeína, teofilina y L-teanina. Son también una fuente interesante de minerales, como flúor, manganeso y cromo. Debido a estos compuestos, se han llevado a cabo diferentes estudios centrados en el potencial antioxidante del té y sus implicaciones para la prevención y el tratamiento de enfermedades degenerativas. El café se consume frecuentemente en Japón y contiene una gran cantidad de polifenoles.

En un estudio piloto, se evaluó en mayor profundidad las propiedades de las semillas de lino. Concluyó que dichas semillas reducían los niveles de colesterol total y LDL debido a su alto contenido en PUFAs<sup>(60)</sup>. Por otro lado, dos revisiones de estudios epidemiológicos determinaron que el consumo de té, principalmente el té verde, puede reducir el riesgo de la EA y otras demencias, y de deterioro cognitivo. Esto se debe a su gran contenido en polifenoles, como la catequina, con actividad antioxidante y antiinflamatoria (a través de la inhibición del NF-κB). Además, las catequinas parecen inhibir la agregación de los péptidos Aβ y la hiperfosforilación de las proteínas tau (Figura 4). Finalmente, se establece el efecto antiaterogénico y antitrombótico de dichos compuestos polifenólicos<sup>(61,62)</sup>.

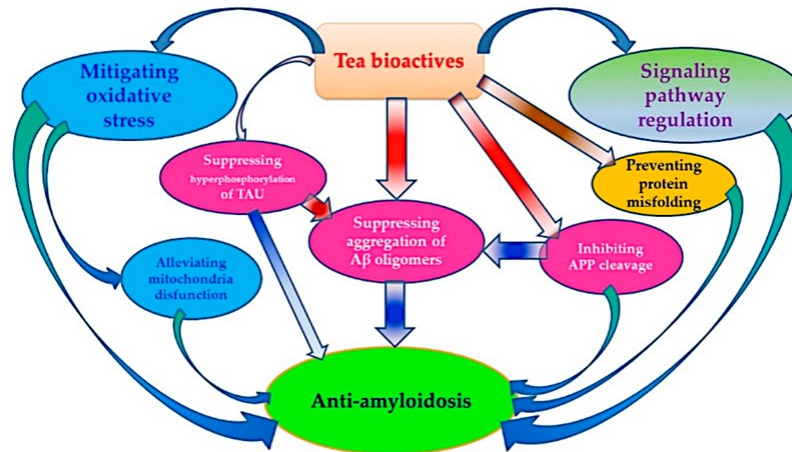


Figura 4. Efectos del té frente a la amiloidogénesis<sup>(62)</sup>.

Otro estudio referido a la dieta japonesa tradicional, el *washoku*, determina que el uso de palillos junto con la combinación de alimentos parece contribuir a la saciedad ya que se ha demostrado que el consumir varios alimentos diferentes disminuye el consumo de alimentos (Tabla 2). El tamaño relativamente pequeño de las porciones de los platos principales y secundarios y la ingesta frecuente de sopa evita comer en exceso relacionándose con un IMC inferior, una menor circunferencia de la cintura y una relación cintura-cadera. El sabor umami, procedente del GMS, juega un papel importante en la mejora de la palatabilidad de los alimentos, favoreciendo a los ancianos con pérdidas sensoriales, y da la posibilidad de reducir el consumo de sodio. Además, el caldo *dashi*, utilizado muchas veces para hervir verduras, reduce el volumen e incrementa la palatabilidad de estas lo que permite aumentar la ingesta de verduras, las cuales tienen efectos beneficiosos para salud reduciendo el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y otras causas de morbimortalidad. Los métodos culinarios (al vapor, hervir y estofado) permiten conservar el contenido de agua en los alimentos, disminuyendo el consumo energético (menor utilización de aceite). También se hace referencia a los efectos beneficiosos de PUFAs procedentes del pescado y de los productos a base de soja<sup>(37)</sup>.



**Tabla 2.** Beneficios de la dieta tradicional japonesa, *washoku*<sup>(37)</sup>.

Element	Effect	Health Consequences
Small portion size	Smaller meal size	Prevents overeating
Soup and dishes with high water content	Lower total energy intake	Lower <sup>1</sup> BMI, waist circumference and waist-to-hip ratio
Soy sauce, salted vegetables and fruits, miso soup, and salted fish	High sodium consumption, with a high sodium/potassium ratio	The high vegetable intake seems to protect against CVD
High <sup>2</sup> EPA and <sup>3</sup> DHA, low animal fat, low total fat	Modulation of the membranes of cells, lipid signaling and gene expression	Supports optimal health, low risk of <sup>1,4</sup> CVD, cancer and inflammation
Foods based on beans	Decrease blood pressure and blood glucose	Protects against CVD
Variety of seasonal vegetables and green tea	Intestinal bulk and protection against inflammation and high blood pressure	Low risk of CVD and all causes of mortality
Umami taste	Enhances flavor, food palatability and salivation	Promotes chewing and swallowing, and maintains adequate taste sensation

<sup>1</sup> Body Mass Index [BMI]; <sup>2</sup> Eicosapentaenoic acid (EPA); <sup>3</sup> Docosahexaenoic acid (DHA); <sup>4</sup> Cardiovascular diseases (CVD).

Se efectuó un estudio en Japón con población de 60-81 años, para estudiar la asociación entre el consumo de productos a base de soja y de isoflavonas y el deterioro cognitivo. Se evaluó dicho consumo a través de un registro dietético y, por otro lado, se evaluó la función cognitiva mediante el MMSE. Se identificó una reducción del riesgo de deterioro cognitivo debido al consumo de soja en mujeres ancianas y los mecanismos por los cuales previenen el deterioro cognitivo podrían estar relacionados con los efectos similares al estrógeno de las isoflavonas de la soja (daidzeína, genisteína, etc.). Se han encontrado receptores de estrógenos en el sistema nervioso central (SNC), lo que sugiere un papel de los estrógenos en el aprendizaje y/o la función de la memoria, y como en las mujeres postmenopáusicas el nivel de estrógenos es menor, las isoflavonas de la soja pueden mimetizar los efectos del estrógeno en mujeres de tercera edad. Debido a que se cree que el estrés oxidativo contribuye a la disfunción cerebral y la patogénesis de la demencia, las isoflavonas de la soja podrían disminuir el riesgo de deterioro cognitivo a través de sus efectos antioxidantes<sup>(44)</sup>.

Otro estudio con datos procedentes del estudio anterior evaluó si una escasa variedad en la dieta acelera el deterioro de la función cognitiva. Concluyó que una mayor diversidad de alimentos y nutrientes en la dieta estaba asociada a una mejor función cognitiva. Una de las razones es que cuando existe menor variedad, hay más deficiencias en nutrientes como en calcio, magnesio, vitaminas del grupo B, vitamina C, hierro y zinc, a los cuales se les atribuye un efecto protector contra la demencia. Otro mecanismo, aunque no bien definido, es que una baja diversidad está asociada a una alta carga glucémica (por alto consumo de cereales), que



se ha asociado con la aparición de deterioro cognitivo como consecuencia de la intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina. Por ello, debido a la gran variedad de nutrientes que presenta el patrón dietético de la dieta japonesa, puede decirse que esta está asociada a una reducción del riesgo de deterioro cognitivo<sup>(45)</sup>.

El estudio KOCOA evaluó la asociación entre los niveles séricos de PUFAs y la función cognitiva en octogenarios sin demencia, en Japón. Concretamente, se estudió si los niveles de omega 3 (DHA y EPA), de ácido araquidónico (AA), el ratio EPA/AA y el ratio DHA/AA, son modificados por la edad y la función cognitiva (determinada a través del MMSE). Se concluyó que los niveles séricos de DHA disminuían con la edad y dos posibles causas son, por un lado, que la actividad de la enzima responsable de transformar el EPA a DHA se vea disminuida con la edad y, por otro lado, que, debido a una disminución de la capacidad antioxidante como consecuencia de la edad, aumenta la peroxidación lipídica y, por ello, disminuyen los niveles de PUFAs de la serie omega 3. También se determinó que se conseguían mejores puntuaciones en MMSE cuando los niveles séricos de EPA y EPA+DHA eran mayores en ancianos sin demencia. La dieta japonesa, al ser muy rica en PUFAs, puede ser una herramienta para prevenir el deterioro cognitivo<sup>(46)</sup>.

El estudio de cohortes Ohsaki analizó la asociación entre el consumo de pescado y el riesgo de demencia en la población japonesa. Para ello, se evaluó la frecuencia de consumo de pescado en personas de 65 años o más sin alteración cognitiva, y se determinaron los cocientes de riesgo (HR) asociados al desarrollo de demencia. Se concluyó que las personas ancianas que ingerían mayores cantidades de pescado presentaban menor riesgo de desarrollar demencia. Además, menciona que la forma en la que se cocina el pescado influye en sus efectos sobre la salud ya que se ha establecido que la fritura puede eliminar los PUFAs omega 3 que contiene el pescado, a diferencia de si se consumen crudos, al vapor, hervidos, estofados o a la parrilla<sup>(47)</sup>.

En un ECA de 2 años de duración con japoneses de 57 años o más, con deterioro cognitivo leve, se observaron los posibles efectos beneficiosos del consumo diario de alimentos ricos en omega 3 sobre la función cognitiva. Se dividieron en grupos control, que consumieron salchichas de pescado suplementadas con aceite de oliva durante 12 meses y en los 12 meses posteriores, salchichas de pescado suplementadas con DHA y EPA; y grupos experimentales, que consumieron salchichas de pescado con DHA y EPA durante 24 meses. La función cognitiva fue evaluada, así como los parámetros bioquímicos. Se concluyó que la suplementación diaria a largo plazo de DHA y EPA parecía tener efectos beneficiosos sobre el





---

deterioro cognitivo asociado a la edad en ancianos japoneses, confiriendo neuroprotección frente a la amiloidogénesis, estrés oxidativo y procesos inflamatorios<sup>(48)</sup>.

El estudio INTERMAP (The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure), tuvo como objetivo determinar las fuentes alimentarias de potasio, ya que se ha relacionado una alta ingesta de potasio con menores valores de presión arterial y menor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares; y evaluar las diferencias de los patrones dietéticos entre los participantes con alta y baja ingesta de potasio. Para ello, se registraron datos acerca de los hábitos alimenticios durante 24 horas y datos de los niveles de potasio excretados por la orina durante 24 horas en participantes japoneses. Asimismo, se valoraron las fuentes alimentarias de potasio y se compararon los patrones de consumo dietético entre los diferentes cuartiles, categorizados en función de los niveles de potasio excretados a través de la orina durante 24 horas por unidad de peso corporal (UK/BW). Se determinó que el cuartil más alto, es decir, los participantes con mayores valores de UK/BW, tenía menores niveles de presión arterial y menor IMC. Además, las principales fuentes alimentarias de potasio eran las verduras, frutas, pescado y leche, siendo el consumo de dichos alimentos mayor en el cuartil más alto<sup>(49)</sup>.

El estudio Hisayama es un estudio prospectivo de cohortes en el que los participantes eran ancianos japoneses entre 60-79 años a los que se les siguieron durante 15 años. Este estudio concluyó que una alta adherencia a un patrón dietético basado en una elevada ingesta de soja y productos a base de soja, verduras, algas, y leche y productos lácteos (contiene altos niveles de SFA pero también de calcio y magnesio); y una baja ingesta de arroz (probablemente porque un alto consumo de arroz en las comidas disminuye la cantidad que se consume de alimentos beneficiosos para prevenir la demencia), está asociado a una disminución del riesgo de demencia, EA y DVa en la población japonesa<sup>(50)</sup>.

Según un estudio transversal llevado a cabo en 1418 hombres y 795 mujeres entre 40-87 años, una mayor adherencia a la dieta japonesa saludable caracterizada por una alta ingesta de verduras, frutas, productos a base de soja, setas, algas y pescado, está asociada a un menor riesgo de elevada presión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y mortalidad. Además, este estudio ha demostrado que una mayor adherencia al patrón alimentario de la dieta japonesa saludable se correlaciona con una adecuada ingesta de micronutrientes tanto en hombres como en mujeres, basado en el Dietary Reference Intakes for Japanese (DRIs-J) 2015<sup>(51)</sup>.

Los resultados obtenidos en un estudio transversal sobre datos procedentes del estudio prospectivo de cohortes de salud y longevidad llamado SONIC (Septuagenarians,



Octogenarians, and Nonagenarians Investigation with Centenarians) han demostrado que la fuerza de oclusión dental está positivamente correlacionada con una mejor función cognitiva tanto de forma directa como indirectamente a través de la dieta, ya que una mayor fuerza oclusiva está asociada a una mayor ingesta de nutrientes antioxidantes, vitaminas del grupo B y PUFAs de la serie omega 3 en los participantes, sugiriendo que una disminución de la función oral puede coincidir con fases tempranas de deterioro cognitivo<sup>(52)</sup>.

Otro estudio transversal con datos procedentes del estudio SONIC, examinó la asociación entre diferentes patrones dietéticos en dicha población y la función cognitiva. Concluyó que un patrón dietético basado en una alta ingesta de verduras, productos a base de soja, fruta y pescado estaba asociada de forma significativa con una mayor puntuación en el MocA-J y, por tanto, con una mejor función cognitiva. Los mecanismos responsables que propone este estudio son: alto contenido en antioxidantes, como las vitaminas A, E y C, que reducen el estrés oxidativo asociado al envejecimiento, deterioro cognitivo y demencia; los PUFAs de la serie omega 3 (DHA y EPA) parecen contribuir, por su efecto antiinflamatorio y protector vascular, en el mantenimiento de la integridad estructural y fluidez de las membranas neuronales y, por ello, regulan la transmisión sináptica; las vitaminas del grupo B (folato, B6 y B12) presentes en este patrón, son necesarias para la metilación del DNA y para disminuir la acumulación de homocisteína, la cual puede inducir neurotoxicidad; y minerales como el potasio, calcio, magnesio y hierro también parecen tener efectos beneficiosos<sup>(53)</sup>.

Un estudio experimental sobre los efectos del umami a nivel cognitivo realizado en 41 participantes de entre 18-30 años, estableció que el consumo de caldos con GMS aumenta el control inhibitorio en relación con el comportamiento alimentario, sobre todo en aquellas personas más propensas a comer en exceso y ganar peso; disminuye el consumo de grasas saturadas durante una comida buffet; y conduce a una mayor activación, durante las elecciones de la dieta, de una región de la corteza prefrontal izquierda relacionada con la capacidad de autocontrol. No obstante, dado que el tamaño de muestra era pequeño, estos resultados son preliminares<sup>(54)</sup>.

## Actividad física y enfermedad de Alzheimer

Como se ha mencionado anteriormente, las dietas Mediterránea y japonesa no solo se refieren a la ingesta de nutrientes, sino que incluyen otros muchos factores, siendo uno de ellos la realización de actividad física como hábito de vida saludable. Es por ello por lo que interesa tener en cuenta este factor como posible influyente en la función cognitiva, demencia y EA, ya que existe la posibilidad de que tenga un efecto positivo ya sea directa y/o indirectamente



---

disminuyendo los factores de riesgo. No obstante, los resultados obtenidos en los diferentes estudios son inconsistentes.

Un estudio transversal realizado en 6874 participantes del ensayo PREDIMED-plus establece es preciso tener en cuenta no solo la realización de actividad física sino también la condición física de la persona. Los resultados obtenidos sugieren que una buena condición física, conseguida a través de un programa de actividad física aeróbica, contribuye a una mejora en la función cognitiva. Indican que esto podría comportarse como un factor predictor significativo de la función cognitiva en personas de tercera edad, y que el mecanismo responsable puede ser un aumento en el volumen del hipocampo. No obstante, mencionan que la heterogeneidad de los resultados en los diferentes estudios puede deberse a las diferencias en el estado de salud entre los participantes al inicio de los estudios, a factores ambientales, a las diferentes herramientas utilizadas para evaluar la función cognitiva y la actividad física, y diferentes programas de actividad física o modelos estadísticos<sup>(55)</sup>.

Se ha evaluado la efectividad de la actividad física en frenar el deterioro cognitivo y retrasar la aparición de demencias tipo Alzheimer en adultos, observando que la evidencia existente sobre la efectividad de la actividad física como componente único en la prevención del daño cognitivo no es suficiente. No obstante, se ha obtenido cierta evidencia de que la combinación de actividad física, dieta y entrenamiento cognitivo resulta en una mejora en la función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento. Valoran la posibilidad de que la actividad física sí que sea beneficiosa para la cognición, bien directamente mediante el incremento del flujo sanguíneo o bien indirectamente disminuyendo los factores de riesgo (enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes, etc.), pero los estudios evaluados no eran lo suficientemente largos o potentes como para encontrar asociaciones significativas y establecer el tipo, la frecuencia, la intensidad y la duración de la actividad física. Sugieren que para que la actividad física sea efectiva, debe iniciarse a edades tempranas y practicarla de formar regular y constante<sup>(56,57)</sup>.

También se ha visto que la realización de actividad física puede que mejore la función cognitiva o enlentecer el deterioro cognitivo en la EA. Se hizo referencia a tres posibles mecanismos: el primero es que, en animales, el ejercicio físico mejoraba la plasticidad neuronal y aumentaba la neurogénesis en el hipocampo; y el ejercicio aeróbico incrementaba el flujo sanguíneo, la utilización de glucosa y mejoraba las funciones y estructuras cerebrales. El segundo, establece que el ejercicio físico puede promover la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), relacionado con el aprendizaje y la memoria. Por último, el ejercicio físico puede actuar de manera indirecta sobre la función cognitiva a través de la



reducción de factores de riesgo como pueden ser las enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes, etc. La heterogeneidad de los tipos de intervención, la duración, intensidad y frecuencia de la actividad física, los test para la evaluación de la función cognitiva, el tiempo de seguimiento, los pequeños tamaños de muestra, etc., no permiten establecer una conclusión sólida<sup>(58)</sup>.

## Discusión

La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer está aumentando en los últimos años como consecuencia del incremento en la longevidad de las personas, lo que supone un problema primordial para la Salud Pública<sup>(1,2)</sup>. Debido a que en la actualidad no existe un tratamiento curativo, se ha dado especial importancia a su prevención. La EA tiene un carácter hereditario muy pequeño por lo que se cree que, adoptando estilos de vida saludables a través de la dieta, del ejercicio físico, entre otros, y disminuyendo determinados factores de riesgo como las enfermedades cardiovasculares, metabólicas, cerebrovasculares, etc., es posible evitar su aparición<sup>(8,19)</sup>.

### Comparación de las características principales de la dieta Mediterránea y japonesa

Si se compara la pirámide nutricional de la dieta Mediterránea con la de la dieta japonesa<sup>(25,39)</sup>, se puede observar que presentan ciertas similitudes (Tabla 3). Ambas tienen como base el consumo de cereales y de verduras (alrededor de 6 porciones diarias). No obstante, la pirámide de la dieta Mediterránea incluye también la fruta, mientras que, en la dieta japonesa, la fruta se encuentra en el pico ya que se consume de forma esporádica. En la dieta Mediterránea, la principal grasa culinaria es el aceite de oliva, mientras que en la japonesa se utilizan otros tipos de aceite vegetales como el aceite de soja, de nueces, girasol y semillas de lino<sup>(13)</sup>. Tanto en la DM como en la dieta japonesa el consumo diario de productos lácteos es de 2 porciones. Por último, el consumo de pescado, carne y huevos en la dieta japonesa es más frecuente en la dieta japonesa, sin embargo, es necesario tener en cuenta que sus porciones son más pequeñas<sup>(37)</sup>.



**Tabla 3.** Comparación de las pirámides nutricionales de la dieta Mediterránea y japonesa.

Dieta Mediterránea	Dieta japonesa
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agua</li> <li>- Actividad física</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agua o té</li> <li>- Actividad física</li> </ul>
<p>En cada comida principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fruta (1-2 porciones)</li> <li>- Verduras (<math>\geq 2</math> porciones)</li> <li>- Aceite de oliva</li> <li>- Pan/Pasta/Arroz/Cuscús/otros cereales/Patatas (1-2 porciones) (cereales integrales)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arroz, Pan, Fideos y Pasta (5-7 porciones al día)</li> <li>- Verduras (5-6 porciones al día)</li> </ul>
<p>Diariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lácteos bajos en grasa (2 porciones)</li> <li>- Frutos secos (1-2 porciones)</li> <li>- Legumbres</li> <li>- Especias (menos sal)</li> </ul>	<p>3-5 porciones al día:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pescado</li> <li>- Carne</li> <li>- Huevos</li> <li>- Alimentos a base de soja</li> </ul>
<p>Semanalmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carne magra (2 porciones)</li> <li>- Pescado/Marisco (<math>\geq 2</math> porciones)</li> <li>- Huevos (2-4)</li> <li>- Carne roja (<math>&lt;2</math> porciones)</li> <li>- Carnes procesadas (<math>\leq 1</math> porción)</li> <li>- Dulces (<math>\leq 2</math> porciones)</li> </ul>	<p>2 porciones al día:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leche y productos lácteos</li> <li>- Frutas</li> </ul>

**Tabla 4.** Distribución de macronutrientes de la dieta Mediterránea y japonesa.

	Dieta Mediterránea	Dieta japonesa
<b>% Carbohidratos</b>	55-60	60
<b>% Proteínas</b>	10-15	15
<b>% Grasas</b>	$< 30$	25

### Efectos de la dieta Mediterránea y japonesa en el desarrollo de la EA

Se han encontrado asociaciones significativas entre una mayor adherencia a la dieta Mediterránea y la japonesa y la prevención del desarrollo de la EA:

**Principales grupos de alimentos en ambas dietas responsables del beneficio contra la EA:** la mayoría de los alimentos constituyentes son comunes en ambas dietas. La Tabla 5 muestra los principales grupos alimentarios de la DM y japonesa.



**Tabla 5.** Comparación de grupos de alimentos beneficiosos contra la EA de la dieta Mediterránea y japonesa.

Dieta Mediterránea	Dieta japonesa
Verduras	Verduras
Fruta	Fruta (poca cantidad)
Pescado azul	Pescado azul y algas
Aceite de oliva	Aceites vegetales (soja, nueces, girasol y semillas de lino)
Leche y productos lácteos	Leche y productos lácteos
Cereales	Cereales
Vino tinto	Té verde y otros té
Frutos secos	
Legumbres	Productos a base de soja

- **Principales nutrientes y compuestos bioactivos responsables del beneficio contra la EA y sus propiedades en la dieta Mediterránea y japonesa:**

- **Compuestos fenólicos y polifenólicos** presentes en verduras, frutas, aceite de oliva y aceites vegetales, vino tinto, cereales, té, etc.: son antioxidantes y antiinflamatorios. Los principales son: catequinas en el té verde;  $\beta$ -carotenos; resveratrol en el vino tinto; antocianinas; quercetina; oleuropeína aglicona, oleocantal e hidroxitirosol en el aceite de oliva, etc.
- **Ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3** (principalmente DHA) presentes en el pescado azul (también puede ser sintetizados por las algas) y en aceites como el aceite de semillas de lino: efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos; reducen los niveles de LDL y aumentan los de HDL.
- **Ácidos grasos monoinsaturados** (ácido oleico) presentes en el aceite de oliva: son antioxidantes y antiinflamatorios.
- **Vitaminas hidrosolubles** (C, B6, folato, B12) y **vitaminas liposolubles** (A, D, E) presentes en verduras, frutas, pescado, cereales, leche y productos lácteos, frutos secos, etc.: son antioxidantes y antiinflamatorias.
- **Minerales** (magnesio, calcio, potasio, fósforo, selenio, hierro y yodo) presentes en lácteos, huevos, pescados, verduras, hortalizas, cereales, legumbres, etc.: son antioxidantes y antiinflamatorios.



- **Isoflavonas** (daidzeína, genisteína)\_de la soja: antioxidantes.
- **Isotiocianatos** (sulforafano) presentes en crucíferas y **carotenoides** (astaxantina, luteína, zeaxantina, licopeno) en frutas y verduras: antioxidantes y antiinflamatorias.
- **Glutamato monosódico**: contribuye a la saciedad, palatabilidad y disminución de la ingesta de sodio.

Como se puede observar, las principales propiedades son las acciones antioxidantes y antiinflamatorias de los diferentes compuestos. Esto tienen un impacto positivo a nivel cerebral disminuyendo el riesgo de desarrollo de la EA ya que el SNC, debido a su alto contenido en lípidos, es muy susceptible de sufrir oxidaciones<sup>(9,13)</sup>.

- **Principales mecanismos responsables:**

- **Efectos a nivel vascular y metabólico**: reducción de niveles de LDL y aumento de niveles de HDL; disminución del colesterol, triglicéridos; disminución del riesgo de dislipemias, hipertensión arterial, síndrome metabólico, hiperglucemia o resistencia a la insulina y menor IMC.

- **Disminución del estrés oxidativo** y eliminación de radicales libres.

- **Disminución de los procesos inflamatorios**: reducción en la activación de la microglía y astrocitos, disminución de la liberación de citosinas, inhibición del NF-kB, menor activación del sistema de complemento, etc.

• Se han establecido posibles asociaciones entre la función cognitiva y la dieta Mediterránea en función de la presencia de **polimorfismos genéticos**<sup>(41)</sup>.

- **Mantenimiento de la integridad estructural de las membranas neuronales** gracias a los PUFAs omega 3 (DHA), presentes en grandes cantidades en las membranas neuronales, controlando así el flujo sináptico y, por tanto, la neurotransmisión<sup>(9)</sup>.

- **Mantenimiento del eje microbiota-intestino-cerebro**: una dieta poco saludable puede contribuir a la disbiosis de la microbiota y contribuir a la neuroinflamación y aparición de la EA mediante la activación microglial y alteración del aclaramiento amiloide<sup>(11,26,59)</sup>.

- **La dieta japonesa contribuye a la saciedad y a una disminución del IMC** por el alto consumo de sopas, el tamaño pequeño de las porciones, el uso de palillos, la combinación de alimentos y la función del umami.



Como consecuencia, se produce un aumento de la neuroplasticidad, neurogénesis y de la síntesis de neurotransmisores; se inhibe la apoptosis neuronal disminuyendo la acumulación de péptidos  $\beta$ -amiloide y proteínas tau hiperfosforiladas; aumentan los niveles de BDNF, necesario para la plasticidad neuronal y función cognitiva; disminuyen los niveles de homocisteína, cuya acumulación induce la neurotoxicidad; y se mantienen las estructuras cerebrales sanas (un mayor grosor de la corteza cerebral, mayor volumen cerebral, mayores niveles de sustancia gris y blanca, menor tasa de atrofia hipocampal, etc.). Todo ello favorece la función cognitiva y disminución del riesgo de desarrollo de la EA.

Sin embargo, debido a los efectos sinérgicos y antagónicos que pueden tener los nutrientes y alimentos, es preferible analizar la asociación en forma de patrón dietético que cada componente de forma individual. Además, en varios estudios se ha establecido el desconocimiento de la cantidad o concentración exacta a la que los nutrientes mencionados con anterioridad tienen la capacidad de disminuir el riesgo de desarrollo de la EA<sup>(13,26,41,43,47,50)</sup>.

Por otro lado, se ha visto que los métodos culinarios como al vapor, hervido, estofado, asado, etc., los cuales se emplean tanto en la dieta Mediterránea como en la japonesa, son más saludables que las frituras ya que mantienen la mayor concentración de nutrientes, favoreciendo su asimilación y digestión<sup>(20,27)</sup>. También cabe destacar, que en la dieta japonesa la ingesta de sodio es bastante alta, pero queda camuflada ya que, de forma general, se considera un patrón dietético saludable, aunque se recomienda su disminución<sup>(13)</sup>.

En cuanto a la asociación entre la actividad física y la EA, los resultados entre los diferentes estudios no han permitido llegar a una conclusión definitiva ya que no se han conseguido definir los tipos de intervención, la duración, intensidad y frecuencia de la actividad física que pueden suponer un beneficio frente al daño cognitivo y demencia. No obstante, dado a sus efectos beneficiosos saludables bien establecidos a nivel cardiovascular, se promueve su realización<sup>(55,56,57,58)</sup>.

Realizar los estudios de asociación en población de tercera edad, permite detectar cambios en la función cognitiva de manera más eficaz, obteniendo mejores resultados. También se ha sugerido que la adopción de dichas dietas debe comenzar a mediana edad o incluso a edades tempranas y mantenerse en el tiempo, para poder obtener beneficios a edades tardías<sup>(29,41)</sup>.

Finalmente, es preciso tener en cuenta que en esta revisión bibliográfica no se han tenido en cuenta aquellos estudios que no encontraron asociaciones significativas entre la dieta Mediterránea y japonesa con la prevención de la EA y deterioro cognitivo, pues daban lugar a resultados bastante inconsistentes. Esto puede deberse a la heterogeneidad existente entre





todos los estudios. El diseño, la duración, la población de estudio, los métodos de evaluación de la función cognitiva, el ajuste por factores de confusión, los modelos de análisis estadístico, etc., varían de un estudio a otro por lo que es difícil determinar realmente si estos patrones alimentarios conllevan a dichos beneficios. Además, la mayoría de los estudios incluidos son epidemiológicos observacionales no ensayos clínicos y, por ello, no es posible establecer una relación causal.

## Conclusión

- Tanto la dieta Mediterránea como la dieta japonesa no se basan solamente en aspectos alimenticios, sino que se consideran estilos de vida, por lo que involucran otros factores como la realización de actividad física de manera regular, los métodos culinarios, la socialización, costumbres, etc.
- El seguimiento de estas dietas se ha estudiado como posible estrategia de prevención frente al deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.
- La mayoría de los estudios en los que se evalúa el posible efecto beneficioso de la dieta Mediterránea y de la dieta japonesa sobre la función cognitiva y disminución del riesgo de EA presentan resultados positivos significativos.
- Los principales nutrientes a los que se les atribuye principalmente este beneficio son los compuestos fenólicos y polifenólicos, los PUFAs omega 3, los MUFAs, vitaminas hidrosolubles (C, B6, B9, B12) y liposolubles (A, D y E), minerales, isoflavonas de la soja, carotenoides, isotiocianatos y el GMS. Los métodos culinarios influyen en la biodisponibilidad de estos nutrientes.
- Las propiedades preventivas del desarrollo de la EA a destacar de estos nutrientes son sus capacidades antioxidantes y antiinflamatorias que actúan de manera directa a distintos niveles del proceso patológico de esta enfermedad, o de forma indirecta mediante la disminución los factores de riesgo, como son los riesgos vasculares y metabólicos.
- Se recomienda analizar los nutrientes y alimentos en el contexto de un patrón dietético debido a sus posibles efectos sinérgicos y antagónicos.
- La realización de actividad física parece contribuir a la prevención de la EA, no obstante, no se ha definido el tipo de ejercicio físico, duración, frecuencia, intensidad, etc., debido a los resultados inconsistentes obtenidos en los estudios.
- Se requieren estudios epidemiológicos clínicos y observacionales a grande escala y más ensayos controlados aleatorizados; poblaciones de estudio que incluyan varias



---

razas con perfiles de edad y sexo similares; ajustes por factores de confusión; y la estandarización de pruebas de evaluación de la función cognitiva y de evaluación de patrones dietéticos para poder comparar resultados.

## Referencias

1. Honig P. Pharmacotherapy for Neurodegenerative Diseases: Are We Approaching the Tipping Point? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015;98(5):452-455.
2. Kim J, Mook-Jung I. Special issue on neurodegenerative diseases and their therapeutic approaches. *Experimental & molecular medicine*. 2015;47(3):e146-e146.
3. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. 19 septiembre 2019 [citado 26 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia#>
4. Nichols E, Szoek CE, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, Aichour MT, Akinyemi RO, Alahdab F, Asgedom SW, Awasthi A. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019 Jan 1;18(1):88-106.
5. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*; 2015.
6. Castellani R, Rolston R, Smith M. Alzheimer disease. *Disease-a-month: DM*. 2010;56(9):484.
7. Khanam H, Ali A, Asif M. Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2016;124:1121-1141.
8. Gireud M, Sirisaengtaksin N, Bean AJ. *Molecular Mechanisms of Neurological Disease. From Molecules to Networks*. Academic Press. 2014:639-661.
9. Grodzicki W, Dziendzikowska K. The Role of Selected Bioactive Compounds in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2020 Mar;9(3):229.
10. Gardener H, Caunca M. Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Current Nutrition Reports*. 2018;7(1):10-20
11. McGrattan A, McGuinness B, McKinley M, Kee F, Passmore P, Woodside J et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*. 2019;8(2):53-65.



12. BrightFocus Foundation: The Progression of Alzheimer's Disease [Internet]. Maryland: BrightFocus Foundation. 25 mayo 2019 [citado 16 abril 2020]. Disponible en: <https://www.brightfocus.org/alzheimers-disease/infographic/progression-alzheimers-disease>
13. Dohrmann D, Putnik P, Kovačević D, Simal-Gandara J, Lorenzo J, Barba F. Japanese, Mediterranean and Argentinean diets and their potential roles in neurodegenerative diseases. *Food research international*. 2019;120:464-477.
14. NeuronUP: Función cognitiva [Internet]. [Citado 18 abril 2020]. Disponible en: <https://www.neuronup.com/es/areas/functions>
15. Sheehan, B. (2012). Assessment scales in dementia. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(6), 349-358.
16. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*. 1982, 139: 1136-1139.
17. Ross CM. Application and interpretation of functional outcome measures for testing individuals with cognitive impairment. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2018 Jan 1;34(1):13-35.
18. Lichtenberg PA, editor. *Handbook of Assessment in Clinical Gerontology*. Academic Press; 2010 Aug 20: 155-178.
19. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo B et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011;11(5):677-708
20. Carbajal A, Ortega R. La dieta mediterránea como modelo de dieta prudente y saludable. *Rev Chil Nutr*, 2001;28(2):224-36.
21. Turmo IG. The Mediterranean diet: consumption, cuisine and food habits. *International Centre for Advanced Mediterranean Agronomic Studies*. 2012:115.
22. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American journal of clinical nutrition*. 1995 Jun 1;61(6):1402S-6S.
23. Fundación Dieta Mediterránea: ¿Qué es la dieta Mediterránea? [Internet]. España: Fundación Dieta Mediterránea. [Citado 7 febrero 2020]. Disponible en: <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/>



24. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición AESAN, Evaluación nutricional de la dieta española. I. Energía y macronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE) 2012.
25. IFMeD: The new pyramid: benefits for humans, benefits for the environment [Internet]. International Foundation of Mediterranean Diet. 2016 [citado 7 febrero 2020]. Disponible en: [http://www.ifmed.org/wp-content/uploads/2016/07/CS\\_WORLD\\_CONFERENCE\\_IFMED\\_def.pdf](http://www.ifmed.org/wp-content/uploads/2016/07/CS_WORLD_CONFERENCE_IFMED_def.pdf)
26. Cremonini AL, Caffa I, Cea M, Nencioni A, Odetti P, Monacelli F. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
27. Abbatecola A, Russo M, Barbieri M. Dietary patterns and cognition in older persons. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(1):10-13.
28. Omar S. Mediterranean and MIND Diets Containing Olive Biophenols Reduces the Prevalence of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2797.
29. Aridi Y, Walker J, Wright O. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(7):674.
30. Martí A. Evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea en población de adultos jóvenes y personas mayores (Doctoral dissertation, Universitat d'Alacant-Universidad de Alicante). 2017. Disponible en: [https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/77461/1/tesis\\_ana\\_zaragoza\\_marti.pdf](https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/77461/1/tesis_ana_zaragoza_marti.pdf)
31. Cabrera SG, Fernández NH, Hernández CR, Nissensohn M, Román-Viñas B, Serra-Majem L. KIDMED test; prevalence of low adherence to the Mediterranean Diet in children and young; a systematic review. *Nutricion hospitalaria*. 2015;32(6):2390-9.
32. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Monteagudo C, Granada A, Cerrillo I, Olea-Serrano F. Proposal of a Mediterranean diet index for pregnant women. *British journal of nutrition*. 2009 Sep;102(5):744-9.
33. Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, Basterretxea M, Chirlaque MD. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2009 Dec 15;170(12):1518-29.
34. PREDIMED: Cuestionarios [Internet]. [Citado 16 abril 2020]. Disponible en: <http://predimed-es.weebly.com/recursos-para-investigadores.html>



35. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England journal of medicine*. 2018 Jun 21;378(25):e34.
36. PredimedPlus: Efecto de una dieta Mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular [Internet]. España: PredimedPlus. Enero 2014 [citado 14 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.predimedplus.com/wp-content/uploads/2018/11/Protocolo-PREDIMED-Plus\\_Cast.pdf](https://www.predimedplus.com/wp-content/uploads/2018/11/Protocolo-PREDIMED-Plus_Cast.pdf)
37. Gabriel A, Ninomiya K, Uneyama H. The role of the Japanese traditional diet in healthy and sustainable dietary patterns around the world. *Nutrients*. 2018;10(2):173.
38. Kurotani K, Ishikawa-Takata K, Takimoto H. Diet quality of Japanese adults with respect to age, sex, and income level in the National Health and Nutrition Survey, Japan. *Public Health Nutrition*. 2020 Apr;23(5):821-832.
39. MAFF: Japanese food guide spinning top [Internet]. Tokyo: Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. [Citado 16 abril 2020]. Disponible en: [https://www.maff.go.jp/e/policies/tech\\_res/shokuiku.html](https://www.maff.go.jp/e/policies/tech_res/shokuiku.html)
40. Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *Journal of epidemiology*. 2012 Mar 5;22(2):151-9.
41. Petersson S, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in Nutrition*. 2016;7(5):889-904.
42. Farooqui T, Farooqui A. Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases. Academic Press. 2017.
43. Ortega R. Importance of functional foods in the Mediterranean diet. *Public health nutrition*. 2006;9(8A):1136-1140.
44. Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y et al. Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(10):1458-1462.
45. Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Nakamoto M et al. Dietary diversity decreases the risk of cognitive decline among Japanese older adults. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;17(6):937-944.



46. Nishihira J, Tokashiki T, Higashiuesato Y, Willcox DC, Mattek N, Shinto L, Ohya Y, Dodge HH. Associations between serum omega-3 fatty acid levels and cognitive functions among community-dwelling octogenarians in Okinawa, Japan: the KOCOA study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016 Jan 1;51(3):857-66.
47. Tsurumaki N, Zhang S, Tomata Y, Abe S, Sugawara Y, Matsuyama S, Tsuji I. Fish consumption and risk of incident dementia in elderly Japanese: the Ohsaki cohort 2006 study. *British Journal of Nutrition*. 2019 Nov;122(10):1182-91.
48. Hashimoto M, Yamashita K, Kato S, Tamai T, Tanabe Y, Mitarai M, Matsumoto I, Ohno M. Beneficial effects of daily dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on age-related cognitive decline in elderly Japanese with very mild dementia: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Aging Res. Clin. Practice*. 2012;1:193-201.
49. Okuda N, Okayama A, Miura K, Yoshita K, Miyagawa N, Saitoh S, Nakagawa H, Sakata K, Chan Q, Elliott P, Ueshima H. Food Sources of Dietary Potassium in the Adult Japanese Population: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP). *Nutrients*. 2020 Mar;12(3):787.
50. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *The American of Clinical Nutrition*. 2013 May 1;97(5):1076-82.
51. Ito T, Tanisawa K, Kawakami R, Usui C, Ishii K, Suzuki K, Sakamoto S, Muraoka I, Oka K, Higuchi M. Micronutrient Intake Adequacy in Men and Women with a Healthy Japanese Dietary Pattern. *Nutrients*. 2019;12(1):6.
52. Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Ishizaki T, Arai Y, Inagaki H, Nakagawa T, Kabayama M, Ryuno H, Okubo H. Occlusal force is correlated with cognitive function directly as well as indirectly via food intake in community-dwelling older Japanese: From the SONIC study. *PloS one*. 2018;13(1):e0190741.
53. Okubo H, Inagaki H, Gondo Y, Kamide K, Ikebe K, Masui Y, Arai Y, Ishizaki T, Sasaki S, Nakagawa T, Kabayama M. Association between dietary patterns and cognitive function among 70-year-old Japanese elderly: a cross-sectional analysis of the SONIC study. *Nutrition journal*. 2017 Dec 1;16(1):56.
54. Magerowski G, Giacona G, Patriarca L, Papadopoulos K, Garza-Naveda P, Radziejowska J, Alonso-Alonso M. Neurocognitive effects of umami: association with eating behavior and food choice. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Sep;43(10):2009-16.



- 
55. Daimiel L, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Schröder H, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, Lopez-Miranda J, Estruch R. Physical fitness and physical activity association with cognitive function and quality of life: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-Plus trial. *Scientific reports*. 2020 Feb 26;10(1):1-2.
  56. Brasure M, Desai P, Davila H, Nelson VA, Calvert C, Jutkowitz E, Butler M, Fink HA, Ratner E, Hemmy LS, McCarten JR. Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2018 Jan 2;168(1):30-38.
  57. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical activity and Alzheimer's disease: a systematic review. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2017 Jun 1;72(6):733-9.
  58. Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical interventions in aging*. 2018;13:1593-1603.
  59. Omar SH. Mediterranean and MIND diets containing olive biophenols reduces the prevalence of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*. 2019 Jan;20(11):2797.
  60. Kanikowska D, Korybalska K, Mickiewicz A, Rutkowski R, Kuchta A, Sato M, Kreft E et al. Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) Supplementation in Patients Undergoing Lipoprotein Apheresis for Severe Hyperlipidemia—A Pilot Study. *Nutrients*. 2020 Apr;12(4):1137.
  61. Kakutani S, Watanabe H, Murayama N. Green tea intake and risks for dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitive impairment: A systematic review. *Nutrients*. 2019 May;11(5):1165.
  62. Polito CA, Cai ZY, Shi YL, Li XM, Yang R, Shi M, Li QS, Ma SC, Xiang LP, Wang KR, Ye JH. association of tea consumption with risk of Alzheimer's disease and anti-beta-amyloid effects of tea. *Nutrients*. 2018 May;10(5):655.