

Martínez Vargas Carla Alejandra TFM.pdf

by Carla Alejandra MARTÍNEZ VARGAS

Submission date: 25-Jul-2025 08:07AM (UTC+0200)

Submission ID: 2720272268

File name: Marti_CC_81nez_Vargas_Carla_Alejandra_TFM.pdf (3.69M)

Word count: 9600

Character count: 52617



**Universidad
Europea**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**Dieta mediterránea rica en Vitamina E para el²³
tratamiento de la demencia asociada a la
Enfermedad de Alzheimer.**

Máster Universitario en Nutrición Clínica

Autor: Carla Alejandra Martínez Vargas

Tutor: María Dolores Pérez

Curso académico: 2024 - 2025

Índice

1.	Introducción	6
1.1.	Enfermedad del Alzheimer	6
1.1.1.	Definición y prevalencia	6
1.1.2.	Causas y fisiopatología	6
1.1.3.	Síntomas clínicos	7
1.1.4.	Diagnóstico y tratamiento	8
1.2.	Alimentación en enfermedad del Alzheimer	8
1.2.1.	Alimentación y deterioro cognitivo	8
1.2.2.	Dieta mediterránea enriquecida en Vitamina E	9
2.	Justificación	11
3.	Objetivos.....	11
3.1.	Objetivo general.....	11
3.2.	Objetivos específicos	12
4.	Materiales y métodos	12
4.1.	Diseño del estudio	12
4.1.1.	Población de estudio	12
4.1.2.	Definición de la muestra y cálculo del tamaño muestral	12
4.1.3.	Criterios de inclusión y exclusión.....	13
4.1.3.1.	Criterios de inclusión.....	13
4.1.3.2.	Criterios de exclusión.....	13
4.1.4.	Variables de estudio	14
4.1.4.1.	Variables independientes	14
4.1.4.2.	Variables dependientes	14
4.1.5.	Grupos experimentales y descripción de la intervención.....	14
4.1.6.	Herramientas de recogida de datos	15
4.1.7.	Materiales	18
4.1.8.	Seguimiento	19
4.1.9.	Estrategia de organización de la intervención.....	20
4.1.10.	Cronograma	21
4.1.11.	Análisis de los resultados	22
4.1.12.	Limitaciones y consideraciones éticas	22
5.	Resultados	23
6.	Discusión	26
7.	Conclusión	27
8.	Bibliografía	29
9.	Anexos	34

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo crónico caracterizado principalmente por la pérdida gradual de la memoria. Se considera la primera causa de demencia. Varios elementos están vinculados a su origen y evolución, incluyendo factores genéticos y ambientales, como la edad, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, además de la existencia de otras patologías como depresión, obesidad y diabetes. En la actualidad, no existe un tratamiento curativo para la EA, sin embargo, diversos estudios han investigado cómo la nutrición puede influir en su abordaje y evolución.

Para analizar la influencia de la dieta, y concretamente el efecto de la ingesta de Vitamina E, en el control de la demencia derivada de la EA se llevará a cabo un ensayo clínico con muestreo aleatorio simple. El tamaño de la muestra estará compuesto por 444 participantes, divididos en un grupo experimental y un grupo control, y tendrá una duración de 8 meses. El grupo experimental recibirá pautas nutricionales basadas en la dieta mediterránea con alimentos ricos en vitamina E, mientras que el grupo control seguirá con su alimentación habitual. Se realizarán evaluaciones al inicio y al final del estudio, incluyendo: valoración del estado nutricional, adherencia a la dieta mediterránea mediante el cuestionario MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener), estudio de los niveles plasmáticos de vitamina E, valoración del deterioro cognitivo evaluado con el Mini-Mental State Examination (MMSE), estudio de la actividad cerebral mediante tomografía por emisión de positrones (PET), y valoración de los niveles de glutatión reducido/oxido (GSH/GSSG) como marcador de estrés oxidativo, y niveles de proteína C reactiva (PCR) como indicador de inflamación sistémica.

Se espera que los participantes del grupo experimental presenten niveles más altos de vitamina E en sangre, una reducción del estrés oxidativo e inflamación, y una ralentización y/o disminución en el deterioro cognitivo.

En conclusión, este estudio tiene como objetivo aportar evidencia sobre el posible papel terapéutico de la dieta mediterránea rica en vitamina E, en el tratamiento de la demencia asociada a la EA para mejorar la calidad de vida de quienes viven con esta condición.

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer, vitamina E, dieta mediterránea, deterioro cognitivo, estrés oxidativo, antioxidantes, inflamación sistémica.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a chronic neurodegenerative disorder primarily characterised by the gradual loss of memory. It is considered the leading cause of dementia. Several elements are associated with its onset and progression, including genetic and environmental factors such as age, tobacco use, alcohol consumption, and the presence of other conditions like depression, obesity, and diabetes. Currently, there is no curative treatment for AD. However, numerous studies have explored how nutrition may influence its management and progression.²⁰

To analyse the influence of diet, specifically the effect of vitamin E intake on the control of dementia associated with Alzheimer's disease (AD), a randomised clinical trial using simple random sampling will be conducted. The sample will include 444 participants, divided into an experimental group and a control group, and the intervention will last for eight months. The experimental group will receive nutritional guidance based on the Mediterranean diet, focusing on foods rich in vitamin E, while the control group will continue with their usual diet.¹¹

Assessments will be conducted at the beginning and end of the study, including: evaluation of nutritional status, adherence to the Mediterranean diet using the MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) questionnaire, measurement of plasma vitamin E levels, assessment of cognitive decline through the Mini-Mental State Examination (MMSE), analysis of brain activity using positron emission tomography (PET), measurement of reduced/oxidised glutathione levels (GSH/GSSG) as a marker of oxidative stress, and levels of C-reactive protein (CRP) as an indicator of systemic inflammation.²⁰

It is expected that participants in the experimental group will show higher blood levels of Vitamin E, a reduction in oxidative stress and inflammation, and a slower and/or reduced rate of cognitive decline.

In conclusion, this study aims to provide evidence on the potential therapeutic role of the Mediterranean diet rich in vitamin E, in the treatment of dementia associated with AD, with the goal of improving the quality of life of those living with this condition.²

Keywords: Alzheimer's disease, vitamin E, Mediterranean diet, cognitive decline, oxidative stress, antioxidants, systemic inflammation.

Listado de abreviaturas

- APOE4: Apolipoproteína E
- APP: Proteína Precursora Amiloide
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- GSH/GSSG: Glutatión reducido/oxidado
- IMC: Índice de Masa Corporal
- MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener
- MMSE: Estado Mental Mini
- PCR: Proteína C reactiva
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- PSEN1: Presenilina 1
- PSEN2: Presenilina 2
- Péptido A β : Péptido β -amiloide (péptido A β)
- RNS: Especies reactivas de nitrógeno
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral α
- γ -T: γ -tocoferol
- α -T: α -tocoferol

1. Introducción

1.1 Enfermedad de Alzheimer

1.1.1 Definición y prevalencia

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un padecimiento neurodegenerativo, crónico, irreversible y progresivo, que se manifiesta por la pérdida de memoria, el deterioro de las funciones cognitivas, cambios en la conducta y modificaciones en la personalidad (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EA es la causa más frecuente de demencia, siendo responsable de entre el 60% y 70% de los casos de demencia senil, afectando a 47.5 millones de personas en todo el mundo (1).

En 2020, Juárez T. y colaboradores llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue estimar la prevalencia de los principales tipos de demencia en adultos mayores residentes de la Ciudad de México. Los hallazgos revelaron una prevalencia global de demencia del 7.8% para la EA, 4.3% para demencia vascular y 2.1% para demencia mixta, siendo más frecuente en mujeres (15.3%) que en hombres (12.5%). Este estudio resalta la necesidad de desarrollar estrategias eficaces en América Latina, donde la demencia representa un desafío significativo debido a la diversidad de las poblaciones y a las desigualdades socioeconómicas (2). En 2013, un estudio guiado por Tolas Arribas, M. y colaboradores, asoció la demencia con una mayor edad, el sexo femenino y un bajo nivel educativo. En particular se evaluaron 2,170 personas (57% mujeres), diagnosticando 184 casos principalmente asociados a la EA (77.7%), seguido de la Enfermedad de Lewy (7.6%) y de la demencia vascular (5.9%). (3).

1.1.2 Causas y fisiopatología

Entre las principales causas asociadas a la EA se han identificado factores genéticos y ambientales. En el año 2020 un estudio encabezado por Zhao, N. expuso que la interacción entre la edad, un genotipo específico en la apolipoproteína E (APOE4) y el sexo influyen en el riesgo de desarrollar EA (4). Además del factor de riesgo APOE4, la EA familiar se asocia con mutaciones autosómicas dominantes en los genes que dan lugar a la proteína precursora amiloide (APP) y a la presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2) (5). También

se ha observado que el estilo de vida y la exposición a determinados factores ambientales como el tabaquismo o el consumo de alcohol y enfermedades como la depresión, la obesidad y la diabetes mellitus también contribuyen notablemente a desarrollar la enfermedad (4).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EA se caracteriza por dos alteraciones claves relacionadas con el depósito de proteínas mal plegadas como son la acumulación de placas seniles extracelulares constituidas por el péptido β -amiloide (péptido A β) y los ovillos neurofibrilares intracelulares, compuestos por la proteína Tau hiperfosforilada (6). Estos fenómenos contribuyen a la disfunción sináptica y a la degeneración neuronal que conducen, a largo plazo, al característico deterioro cognitivo y a la pérdida de memoria asociados a la EA (6). Asimismo, la progresión de estas alteraciones y el envejecimiento se correlacionan con la gravedad de la demencia, especialmente en los adultos mayores de 65 años (7). Según la hipótesis de la "cascada amiloide" la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares constituyen los mecanismos claves de la patogénesis, sin embargo, se estima que no son los únicos implicados en la enfermedad. En este sentido, la interacción entre la alteración de la proteostasis y la neuroinflamación desempeñan un papel crucial en el desarrollo y progresión de la EA (8). La neuroinflamación microglial está implicada en la perpetuación y propagación de la EA y ayuda a la progresión del deterioro cognitivo mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) (9-10). La activación continuada de las células microgliales producen una respuesta inflamatoria prolongada (10).

1.1.3 Síntomas clínicos

El primer signo clínico en la EA es el daño de la memoria. Marilyn Albert, en su artículo "Cambios en la cognición", señala que el síntoma inicial corresponde a un daño de la memoria episódica, ya que la capacidad de adquirir y retener nueva información se ve afectada. Como consecuencia los afectados pueden olvidar eventos recientes, extraviar objetos o realizar preguntas de manera repetitiva (11). De acuerdo a las "Pautas Prácticas para el Reconocimiento y Diagnósticos de la demencia", elaborada por Galvin J, y colaboradores, la pérdida de memoria está acompañada de alteraciones en los dominios cognitivos, como son el lenguaje, la función ejecutiva y las habilidades espaciales (12). Además, los pacientes pueden

experimentar deterioro en el juicio y cambios en la conducta, como depresión, apatía, ansiedad y aislamiento social, entre otros (12).

1.1.4 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico inicial de la EA comienza con la implementación de pruebas cognitivas y neuropsicológicas, entre las que se incluyen ¹⁰ el examen del Estado Mental Mini (MMSE) o la Escala de evaluación cognitiva de la Enfermedad de Alzheimer (Adas-Cog), que permiten valorar el nivel de deterioro mental del paciente (13). Estas pruebas se deben complementar con estudios de neuroimagen para evaluar alteraciones cerebrales, por ejemplo, la resonancia magnética que se emplea para detectar atrofia en regiones cerebrales específicas como en el lóbulo temporal medial, o la tomografía por emisión de positrones (PET) en la que se utilizan trazadores para analizar y/o detectar la presencia de placas de péptido A β y ovillos neurofibrilares (12).

Por otra parte, el tratamiento farmacológico de la EA se enfoca en el control de los síntomas y se basa en la administración de fármacos que pretenden aliviar los problemas cognitivos. Los más utilizados son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) y el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), memantina (14). Aunque estos medicamentos mejoran los síntomas, no son tratamientos preventivos ni curativos, de ahí la necesidad de explorar nuevas alternativas terapéuticas.

1.2 Alimentación en la Enfermedad de Alzheimer

1.2.1 Alimentación y deterioro cognitivo

Diversos estudios han demostrado que el deterioro cognitivo está relacionado con el envejecimiento por los cambios en el sistema inmunológico que favorecen un fenotipo proinflamatorio (15). En este contexto, la alimentación juega un papel importante en el control de la inflamación sistémica y, por lo tanto, puede contribuir a la prevención de este deterioro (16). Un estudio publicado en el 2021 por Charisis S. y colaboradores calculó el Índice Inflamatorio de la Dieta (DII) en función de la frecuencia de consumo de 45 parámetros alimentarios con potencial inflamatorio y asociados a la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Un DII más alto indicaba una dieta más proinflamatoria. Se incluyeron 1,059 participantes (edad media 73.1 años, 40.3% hombres), de los cuales 62 desarrollaron demencia.

Cada aumento en una unidad del DII se asoció con un 21% más de riesgo de demencia. Además, se observó que los participantes con la dieta más proinflamatoria tenían tres veces más riesgo de desarrollar demencia en comparación con aquellos con la dieta menos inflamatoria, demostrando una posible relación entre el consumo de alimentos proinflamatorios y el riesgo de demencia (16).

1.2.2 Dieta mediterránea enriquecida en Vitamina E

La dieta mediterránea se basa en el consumo de alimentos como frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y grasas saludables, reduce la presencia de carnes rojas, ¹⁶ alimentos ultraprocesados, azúcares añadidos y grasas saturadas, destacando el consumo de aceite de oliva, las legumbres y el pescado como fuente principal de proteína animal (15). También se caracteriza por ser alta en antioxidantes. Los antioxidantes son compuestos con ⁴ un alto potencial para mitigar el estrés oxidativo (8).

En particular, los antioxidantes exógenos, obtenidos a través de los alimentos, desempeñan un papel fundamental en la neutralización de las ROS y las RNS, reduciendo el daño por estrés oxidativo (8). Entre los principales antioxidantes exógenos se encuentran:

- Vitaminas: como la vitamina C, la vitamina E y la vitamina A.
- Minerales: selenio, zinc, cobre y manganeso.
- Polifenoles y flavonoides: como el resveratrol, la quercitina, las catequinas y las antocianinas.
- Carotenoides: como la luteína y el licopeno.

El consumo de estos compuestos mediante una alimentación basada en alimentos naturales como los arándanos, las fresas, las espinacas, los pimientos rojo y verde, las zanahorias, las espinacas, el aceite de oliva y el aguacate contribuyen a la protección celular (18).

De todos ellos, la vitamina E engloba un conjunto de compuestos liposolubles conocidos como tocoferoles y tocotrienoles, que se presentan en ocho formas naturales: α-, β-, γ- y δ-tocoferol, y sus correspondientes α-, β-, γ- y δ-tocotrienoles. ³ Cada uno posee compuestos biológicos y capacidades antioxidantes únicas (21). La ingesta diaria recomendada de vitamina E para adultos sanos es de 22.4 unidades internacionales (UI) (19). La vitamina E se encuentra en alimentos como el aceite de girasol, de maíz y de soja, los frutos secos, el aguacate, las espinacas

y el salmón. En la Tabla 1 se muestra el contenido en vitamina E que tienen algunos alimentos mencionados anteriormente.

Alimento	Contenido de Vitamina E
Aceite de girasol	72,56 UI
Avellanas	39,04 UI
Almendras	29,80 UI
Aceite de maíz	16,69 UI
Aceite de soja	15,05 UI
Cacahuates	12,07 UI
Aceite de oliva	7,60 UI
Aguacate	4,77 UI
Salmón	3,32 UI
Espinacas	2,98 UI
Nueces	1,19 UI

³
Tabla 1. Alimentos con un alto contenido en vitamina E. *Unidades Internacionales (UI) de Vitamina E por 100 gr de porción. Modificado de 20.*

³
A pesar de que el α -tocoferol (α -T) es la principal forma de la vitamina E, la más estudiada y la más utilizada, un estudio publicado en el 2021 por Jiang Q., y colaboradores, analizó el efecto antioxidante del γ -tocoferol (γ -T) incorporado en la dieta de la población de Estados Unidos, dado que es la forma más abundante en esta región. Además, el γ -T es la segunda forma más frecuente de vitamina E en la sangre y tejidos. Este artículo concluye que el γ -T y sus metabolitos poseen efectos

antioxidantes **y** antiinflamatorios por lo que se sigue investigando su papel terapéutico en enfermedades crónicas como las cardiovasculares **y el cáncer** (22).

El **γ-T** es un antioxidante lipofílico eficaz y puede eliminar radicales derivados de la peroxidación lipídica. Asimismo, se metaboliza de manera más extensa que el **α-T** y ciertos metabolitos derivados de esta forma han demostrado poseer una bioactividad con efectos antiinflamatorios más potentes que la vitamina E en su forma no metabolizada (22).

En un estudio publicado en el 2024 por Lui Yet y colaboradores se investigó el impacto de la Vitamina E sobre la fosforilación anormal de la proteína Tau y el estrés oxidativo, valorando la actividad neuroprotectora de la Vitamina E del tipo **α-T**. Se demostró su capacidad neuroprotectora al disminuir la hiperfosforilación de Tau en la serina 262 (Ser262) en situaciones de estrés oxidativo e inhibiendo la activación de la vía de las quinasas reguladoras de afinidad de microtúbulos (MARKs) (23).

2. Justificación

Como se ha mencionado previamente la EA es una de las principales causas de la demencia senil. Entre los factores que influyen en su desarrollo **y** evolución, destacan la inflamación crónica **y** el estrés oxidativo. Actualmente, la demencia senil representa un gran problema de salud pública, debido a los grandes costos económicos y sociales asociados a la enfermedad y a la falta de tratamientos curativos. Numerosos estudios han demostrado que algunos compuestos antioxidantes, como la vitamina E, podrían tener un papel relevante en el control de enfermedades asociadas a la inflamación, ya que ayudan a neutralizar los radicales libres y reducir el estrés oxidativo. En este escenario, la alimentación basada en el consumo de alimentos ricos en antioxidantes, en este caso la Vitamina E, podría ser una estrategia útil para abordar la prevención y el manejo de la demencia senil. En especial, la adaptación **de la dieta mediterránea y el consumo de antioxidantes**, fundamentalmente **de** alimentos ricos en vitamina E.

3. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo Final de Máster es analizar el efecto de la dieta mediterránea, basada en el consumo de alimentos ricos en vitamina E, sobre el control de la EA. Para ello, se plantearán los siguientes objetivos específicos:⁸

- Evaluar la eficacia de la dieta mediterránea basada en el consumo de alimentos ricos en vitamina E sobre el deterioro de las capacidades cognitivas en pacientes con EA.¹
- Evaluar la eficacia de la dieta mediterránea basada en la ingesta de alimentos ricos en vitamina E sobre la neurodegeneración y sobre las alteraciones cerebrales en los pacientes con EA.²
- Analizar el efecto de la dieta mediterránea basada en el consumo de alimentos ricos en vitamina E sobre la reducción del estrés oxidativo en pacientes con EA.

4. Materiales y métodos

4.1 Diseño del estudio

4.1.1 Población de estudio

La población de estudio seleccionada para llevar a cabo el proyecto propuesto estará conformada por hombres y mujeres mayores de 60 años con demencia senil asociada a EA y residentes en México, diagnosticados entre marzo del 2025 y noviembre del 2025 y que cumplan los criterios establecidos para participar en la investigación propuesta.

4.1.2 Definición de la muestra y cálculo del tamaño muestral

Para llevar a cabo el proyecto se propone un ensayo clínico aleatorizado mediante muestreo aleatorio simple. El estudio se realizará con los/las participantes que cumplen con los criterios de inclusión, residan en México y acepten participar de manera voluntaria. La selección de los participantes se basará en su disponibilidad y en el cumplimiento de los requisitos establecidos.

En México, 1.300.000 personas padecen EA y están diagnosticadas con demencia (24). Considerando que el 50% de la población presenta el factor de

interés, se estima que el estudio requiere un tamaño muestral de 385 participantes, calculado con una precisión absoluta del 5% y un nivel de confianza del 95%. De este modo el grupo control estará formado por 222 participantes y el grupo intervención por 222 participantes, tal y como se refleja en la Tabla 2.

Tamaño muestral	Porción esperada de pérdidas	Tamaño de muestra ajustada a las pérdidas	Tamaño del grupo control	Tamaño del grupo de intervención
385	15%	444	222	222

Tabla 2. Cálculo del tamaño muestral. Datos obtenidos de Statulator. Sample Size Calculator for Estimating a Single Proportion. (25). Elaboración propia.

4.1.3 Criterios de inclusión y exclusión

A. Criterio de inclusión

- i. Adultos mayores de 60 años.
- ii. Diagnóstico clínico confirmado de demencia asociada a la EA.
- iii. Residentes en México durante el periodo del estudio.
- iv. Disposición y capacidad de proporcionar el consentimiento informado (Anexo 1) o contar con un representante legal que lo haga.
- v. No estar siguiendo otra intervención nutricional en el momento del estudio.
- vi. No estar tomando suplementos de vitamina E en el último año.
- vii. Capacidad para ingerir alimentos por vía oral.

B. Criterios de exclusión

- i. Diagnóstico de otro tipo de demencia con una causa distinta a la EA.
- ii. Presencia de enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Parkinson.
- iii. Consumo de suplementos de vitamina E en el último año.
- iv. Padecer enfermedades crónicas (insuficiencia renal, hepática o cardíaca).
- v. Deterioro cognitivo avanzado que impida seguir las indicaciones de la dieta o las evaluaciones.

- vi. Uso de tratamientos experimentales o participación en otro ensayo clínico que pueda interferir con los resultados.
- vii. Dificultad para ingerir alimentos por vía oral, como en los casos de disfagia.

4.1.4 Variables de estudio:

4.1.4.1 Las variables independientes consideradas son:

- Estado nutricional: medidas antropométricas como peso, talla y cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC)
- Variables sociodemográficas: edad, género, nivel educativo y profesión.
- Comorbilidades: diagnóstico de enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad y sobrepeso

4.1.4.2 Por otra parte las variables dependientes serían:

- Variables de evaluación clínica
 - Actividad cerebral: valorada mediante PET
 - Deterioro cognitivo: se valorará mediante el cuestionario MMSE
- Variables derivadas de la analítica de sangre
 - Relación entre glutatión reducido (GSH) y glutatión oxidado (GSSG), como indicador del estado redox celular.
 - Niveles plasmáticos de vitamina E (mg/dl).
 - Proteína C reactiva (PCR) (mg/L), como marcador de inflamación sistémica

4.1.5 Grupos experimentales y descripción de la intervención

Para el presente proyecto **se llevará a cabo un ensayo clínico aleatorizado con dos grupos: un grupo control y un grupo experimental**. En el grupo experimental la intervención consistirá en la implementación de una dieta mediterránea con alimentos ricos en vitamina E, durante un periodo de 8 meses. Cada participante recibirá una guía de alimentos detallada (Anexo 2), acompañada con menús semanales (Anexo 3). Además, se ofrecerán consultas de seguimiento de forma semanal con el objetivo de asegurar la adherencia a la dieta y resolver posibles dudas. Para evaluar la adherencia de la dieta mediterránea se realizará el

cuestionario validado MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) (Anexo 4) de manera mensual. La cantidad diaria de vitamina E será ajustada de manera individual, teniendo en cuenta las recomendaciones nutricionales, prefiriendo su obtención a través de alimentos y evitando el uso de suplementos. Por otra lado, los participantes del grupo control continuarán con su alimentación habitual sin ninguna modificación.

Los participantes serán sometidos a diversas evaluaciones antes y después de 8 meses de la intervención.

Las evaluaciones que se incluirán en el estudio son:

- Estado nutricional
- Evaluación de la adherencia a la intervención
- Niveles plasmáticos de vitamina E
- Deterioro cognitivo evaluado mensualmente con el MMSE
- Cambios en la actividad cerebral mediante PET
- Glutatión en sangre, analizando la relación glutatión reducido/oxidado (GSH/GSSG) como indicador de estrés oxidativo
- PCR como marcador de inflamación

4.1.6 Herramientas de recogida de datos

Para llevar a cabo el proyecto propuesto se recogerán distintos datos, tal y como se refleja en la Tabla 3. Entre ellos:

- **Datos personales y clínicos:** Se recopilará información demográfica y de identificación de cada participante, la cual incluirá: nombre completo, documento de identidad, sexo, número de teléfono móvil, correo electrónico, edad, domicilio, ocupación y nivel educativo. Para proteger los datos personales, todos los datos se codificarán con un código numérico al que solo tendrá acceso el responsable del proyecto. Además se compilará información clínica de cada participante antes de iniciar el estudio, donde se incluirán: patologías, antecedentes personales patológicos y frecuencia de consumo de alimentos. Estos datos se recopilarán en el cuaderno de recogida de datos (Anexo 5).
- **Datos antropométricos:** Con el objetivo de determinar el estado nutricional inicial de los participantes se realizarán mediciones de peso y talla, calculando posteriormente el IMC según los estándares internacionales.
- **Evaluación de la adherencia de los participante:** Para evaluar la adherencia de los participantes a la dieta mediterránea durante la intervención se utilizará el

cuestionario MEDAS, el cual permitirá obtener una puntuación para estimar en qué medida los participantes siguen el patrón dietético propuesto. Se aplicará durante la intervención, una vez que los participantes hayan comenzado a seguir las pautas nutricionales establecidas.

- Niveles plasmáticos de vitamina E: Se realizará un análisis de sangre para medir los niveles plasmáticos. Este estudio se realizará antes y después de la intervención para comprobar si la dieta rica en vitamina E ha generado una mejora en los niveles de esta vitamina. La recolección de la muestra de sangre será realizada por personal capacitado y procesada en un laboratorio especializado para asegurar la calidad y seguridad de los resultados.
- Evaluación cognitiva: Se aplicará el cuestionario MMSE en su versión validada en español, con el fin de evaluar las capacidades cognitivas de los participantes. La evaluación se llevará a cabo antes de la intervención y mensualmente durante los 8 meses que durará el estudio, permitiendo un seguimiento de la función cognitiva. La aplicación del cuestionario estará a cargo de un profesional capacitado, con el fin de asegurar la correcta interpretación y el adecuado registro de las respuestas.
- Actividad y/o daño cerebral: Se realizarán estudios de imagen por PET a cada participante antes de iniciar la intervención y al finalizar los 8 meses de seguimiento. Esta técnica permitirá evaluar la actividad cerebral y detectar posibles cambios relacionados con la neurodegeneración. El procedimiento se realizará en centros de imagen especializados.
- Estrés oxidativo: Se evaluará mediante la medición de los niveles de glutatión en sangre, al inicio como al finalizar la intervención (tras los 8 meses). Se calculará la relación entre glutatión reducido y oxidado (GSH/GSSG), la cual actúa como un indicador del estado redox celular. Para esta evaluación se tomará una muestra sanguínea, que será procesada en un laboratorio especializado.
- Evaluación de la PCR: Será utilizada como marcador de inflamación sistémica. Se determinará mediante un análisis de sangre antes y después de la intervención para valorar la posible reducción de la inflamación tras la dieta aplicada

Datos a recoger	Método de recolección
Datos personales y clínicos	Cuaderno de recogida de datos (Anexo 5) 
Evaluaciones de la adherencia a la intervención	Cuestionario MEDAS 
Datos antropométricos	Peso, talla e IMC 
Niveles plasmáticos de vitamina E	Ánalisis de sangre 
Evolución cognitiva	Cuestionario MMSE (Anexo 6) 
Evaluación estrés oxidativo	Se evaluará la relación entre glutatión reducido (GSH) y glutatión oxidado (GSSG). Análisis de sangre 
Evaluación de la Proteína C reactiva	Ánalisis de sangre. 

Tabla 3. Recolección de datos. Datos a recoger y métodos de recolección. Elaboración propia

4.1.7 Materiales

Para la impresión de los documentos necesarios para la recogida ⁵ de datos personales y clínicos, el cuestionario MEDAS, el cuestionario MMSE, la hoja de información al paciente y el consentimiento informado será necesaria una impresora y material de oficina (folios y bolígrafos).

Para llevar a cabo las evaluaciones antropométricas se utilizará una báscula y un estadiómetro (Figura 1). La báscula será modelo TANITA's BC-533 FDA-Monitor de composición corporal. Para la determinación del peso el participante deberá estar ²² de pie, en el centro de la plataforma de la báscula, con el peso distribuido de manera uniforme en ambos pies. Los brazos deberán estar relajados a los costados del cuerpo, con la menor cantidad de ropa posible y sin zapatos. Se anotará el peso en kilogramos (26). También se utilizará un estadiómetro de pared Zaude (Omron Tallímetro). Para utilizarlo el participante se colocará descalzo, con los talones juntos, los brazos a los lados y la cabeza en el plano de Frankfort, la espalda deberá estar recta, con los glúteos, escápulas y talones en contacto con la superficie vertical del estadiómetro (26). La parte superior del estadiómetro deberá tocar la parte más alta de la cabeza. La medida se proporcionará en metros y centímetros (26).



Figura 1. Materiales para la evaluación antropométrica: Báscula TANITA 's BC-533 FDA - Monitor de composición corporal - Estadímetro De Pared Zaude 220cm Altura Omron Tallímetro,
Extraídos de Amazon.com

En el caso de las evaluaciones clínicas se realizarán en laboratorios especializados. Para la evaluación de la actividad cerebral se utilizará la PET, la cual es ¹⁷ una técnica de imagen que permite la evaluación del funcionamiento y la actividad metabólica de órganos y tejidos. Para la correcta realización del estudio, el laboratorio podría solicitar las siguientes indicaciones (27): ayuno de 4 a 6 horas

antes de la prueba y evitar el consumo de alcohol, tabaco y cafeína durante las 24 horas previas (27).

Para la evaluación del estrés oxidativo mediante el estudio de la relación entre GSH/GSSG, la evaluación de los niveles de vitamina E y la determinación de PCR se realizarán mediante un análisis de sangre. Se necesitará un kit para la recogida de sangre que incluye guantes desechables, torniquete, alcohol, algodón, agujas o mariposa, tubos de recolección, parches adhesivos, recipiente para material punzante. Se recomienda realizarlos en laboratorios especializados para evitar sesgos.

Una relación GSH/GSSG superior a 10 se considera indicativa de un estado redox celular adecuado. Según el protocolo del laboratorio, podría ser necesario mantener un ayuno de 8 horas antes de la prueba (28). Por otra parte, los niveles plasmáticos normales de α-tocoferol oscilan entre 5 y 20 mcg/mL (29). El laboratorio puede solicitar un ayuno de 8 horas previo a la toma de la muestra (29). Los valores normales de PCR suelen ser inferiores a 0,3 mg/dL, aunque pueden variar según el laboratorio. Se recomienda un ayuno de 8 horas previo a la prueba (30).

4.1.8 Seguimiento

Como ya se ha mencionado el estudio consistirá en una intervención de 8 meses, durante el cual el seguimiento se realizará de la siguiente manera:

- Seguimiento inicial
 - Se realizará la recolección de datos de los participantes, (datos personales y datos clínicos) y se tomarán las medidas antropométricas.
 - Se brindará una sesión grupal para los participantes y cuidadores para explicar detalladamente la intervención, los objetivos del estudio y la importancia de la adherencia a la dieta mediterránea enriquecida con vitamina E.
 - Se realizarán todas las pruebas iniciales que ya se han mencionado anteriormente (determinación de vitamina E plasmática, estudio de la relación GSH/GSSG, cuantificación de PCR, PET y Cuestionario MMSE).
- Seguimiento semanal

- Se llevarán a cabo visitas o llamadas cada semana para supervisar la adherencia a la dieta, reforzar la información y resolver dudas.
- Seguimiento mensual
 - Se aplicará el Cuestionario MMSE y el cuestionario MEDAS.
- Seguimiento final
 - Se repetirán las mismas mediciones que se realizaron al inicio del estudio (determinación de vitamina E plasmática, estudio de la relación GSH/GSSG, cuantificación de PCR, PET Cuestionario MMSE).

4.1.9 Estrategia de organización de la intervención

En las actividades propuestas en este estudio intervendrán:

- Investigador principal: responsable del proyecto. Sus funciones serán coordinar y supervisar todas las fases del estudio. Asegurar el cumplimiento de los protocolos establecidos, supervisar la recopilación y el análisis de los datos y responder ante comités éticos y entidades reguladoras.
- Investigadores secundarios o otros colaboradores científicos que participen en el estudio. Tendrán las tareas de colaborar en la ejecución y supervisión de las distintas actividades del estudio. Apoyarán en la recolección, análisis e interpretación de los datos y asegurarán la correcta implementación de la intervención nutricional según el diseño metodológico.
- Equipo de médicos. Serán los encargados de solicitar y supervisar la realización de las pruebas diagnósticas (análisis clínicos, PET), analizar los resultados clínicos obtenidos y efectuar el seguimiento de los participantes para monitorear la evolución de los biomarcadores, la condición cognitiva y la salud general.
- Dietistas-nutricionistas. Serán los responsables de diseñar y adaptar los planes de alimentación según las necesidades individuales y los objetivos del estudio. Brindarán sesiones de educación nutricional para asegurar la correcta compresión y adherencia de los participantes. Colaborarán en el seguimiento, evaluando la adherencia mediante el cuestionario MEDAS.
- Técnicos de laboratorio clínico. Apoyarán al equipo médico en la extracción de muestras para los análisis bioquímicos y las pruebas de

PET. Serán responsables de la correcta manipulación, procesamiento y almacenamiento de las muestras según los protocolos establecidos, así como de la calidad y seguridad de los resultados obtenidos.

4.1.10 Cronograma

El calendario con las actividades que se realizarán en el estudio y las fechas de inicio y fin se muestran en la Tabla 4.

Acción	Inicio	Fin	0 MAR	1 ABR	2 MAY	3 JUN	4 JUL	5 AGO	6 SEP	7 OCT	8 NOV
Reclutamiento de los participantes	01/03/2025	25/03/2025									
Toma de datos e implementar criterios de inclusión y exclusión	27/03/2025	31/03/2025									
Realizar Historia clínica, toma de medidas antropométricas y todas las pruebas diagnóstica	01/04/2025	26/04/2025									
Entregar pautas nutricionales, menú y la primera asesoría nutricional.	27/04/2025	30/04/2025									
Comenzar con la dieta mediterránea rica en vitamina E	01/05/2025	30/11/2025									
Realizar Test de MMSE y MEDAS	01/05/2025	01/11/2025									
Realizar pruebas diagnósticas finales (analíticas, pet, cuestionario MMSE)	03/11/2025	15/11/2025									
Ánalisis de los resultados obtenidos	17/11/2025	30/11/2025									

Tabla 4. Cronograma de actividades. Elaboración propia

4.1.11 Análisis de los resultados

Se realizará un análisis descriptivo utilizando el software SPSS al inicio y al finalizar la intervención.¹⁰ Se aplicarán pruebas estadísticas de acuerdo con el tipo de variables. Para las variables cuantitativas se empleará la prueba t de Student, comparando los valores obtenidos antes y después de la intervención entre el grupo control y el grupo de intervención. En el caso de las variables cualitativas se utilizará la prueba de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre la intervención y los resultados obtenidos.

4.1.12 Limitaciones y consideraciones éticas

- Tamaño muestral reducido: La naturaleza de las enfermedades neurodegenerativas puede dificultar la participación de los individuos, reduciendo el tamaño de la muestra y afectando la obtención de los resultados.⁴
- Pérdida de muestra: los participantes tienen el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, lo que podría ocasionar una pérdida de participantes y comprometer la validez del estudio.
- Tiempo de seguimiento corto: la duración del estudio podría no ser suficiente para observar los efectos de la intervención.
- Sesgo en la recopilación de datos: los datos obtenidos a través de cuestionarios pueden verse afectados por la propia percepción de los participantes, siendo sensibles a sesgos por el deterioro cognitivo o por la falta de respuestas, lo que podría comprometer los resultados.

La investigación se llevará a cabo bajo los lineamientos éticos internacionales aplicables a investigaciones con personas, establecidos en la Declaración de Helsinki. Asimismo, se cumplirán las condiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, específicamente en sus artículos 13 y 14, que destacan la importancia de apegarse a principios éticos internacionales (31).

Además, cada participante firmará el consentimiento informado al comienzo del estudio, donde se detallarán de manera clara los objetivos del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos asociados a su participación.

5. Resultados

En el presente proyecto de investigación, se analizarán los efectos de la incorporación de la dieta mediterránea basada en alimentos enriquecidos en vitamina E en pacientes con demencia asociada a la EA. Se espera que dicha intervención contribuya a mejorar la función cognitiva, a reducir los marcadores de inflamación y en consecuencia a atenuar el deterioro cognitivo característico de la enfermedad.

Los resultados esperados según los parámetros que serían evaluados, son los siguientes:

- Estado nutricional
 - Al evaluar el estado nutricional se pretende conocer las condición nutricional de los participantes, es decir, el estado de los parámetros antropométricos, antes de la intervención y evaluar posibles factores que puedan influir en los resultados. En este sentido como parte de los resultados se espera observar una mejora o mantenimiento en el estado nutricional, evitando la desnutrición o el sobrepeso.
- Evaluación y adherencia a la intervención
 - Se espera una alta adherencia a la dieta y a las pautas nutricionales propuestas por el grupo de intervención. La adherencia al tratamiento se evaluará a través del cuestionario MEDAS. Se estima que al menos el 80% de los participantes alcanzará una puntuación superior a 9, lo que indica una buena adherencia y seguimiento de la dieta propuesta.
- Niveles plasmáticos de vitamina E
 - En el grupo intervención se anticipa un aumento en los niveles plasmáticos de vitamina E, al finalizar la intervención, comparados con los niveles plasmáticos de Vitamina E antes de comenzar el estudio y con respecto al grupo control, en el que no se esperan cambios significativos en la determinación plasmática de Vitamina E. Esto reflejaría el resultado de una ingesta y una absorción adecuada de la vitamina E a partir de las pautas dietéticas establecidas.
- Deterioro cognitivo

- 15
- De confirmarse una relación entre los niveles de Vitamina E y el deterioro cognitivo, se esperaría que los participantes pertenecientes al grupo intervención presenten un disminución o que se mantengan estables en las puntuaciones por debajo de 24 en el cuestionario MMSE durante los 8 meses de seguimiento y con respecto al grupo control. Aunque no se anticipa una reversión total del daño cognitivo una mejora sostenida en la puntuación podría indicar una disminución en la progresión de la enfermedad o una recuperación parcial de algunas funciones cognitivas. Sin embargo, si no existe relación entre los niveles de vitamina E y el deterioro cognitivo no se espera apreciar ningún cambio en la puntuación obtenida en el cuestionario MMSE a lo largo del tiempo en el grupo intervención.
2
2
 - Cambios en la actividad cerebral mediante PET
 - Si la incorporación de Vitamina E en la dieta es beneficiosa se espera que los estudios de imagen realizados mediante PET puedan mostrar una menor progresión en la atrofia cerebral o en la acumulación del péptido A_β en el grupo intervención en comparación con la progresión de la enfermedad esperada en el grupo control, en el que no se realiza la intervención dietética. Si no hay relación entre los niveles de vitamina E y el daño neurodegenerativo, no se espera observar un cambio significativo a lo largo del tiempo en el grupo de intervención.
 - Niveles de glutatión en sangre
 - Como se ha comentado anteriormente se analizará la relación glutatión reducido/oxidado (GSH/GSSG) como indicador de estrés oxidativo. Se anticipa una mejora en el estado redox celular, evidenciado por un aumento en la relación GSH/GSSG, en el grupo intervención, lo que indicaría una disminución en el estrés oxidativo gracias al efecto antioxidante de la vitamina E. Sin embargo, en el grupo control no se esperan apreciar cambios significativos en los niveles de GSH/GSSG.
6
 - Niveles de PCR
 - Se espera que los niveles plasmáticos de la PCR disminuyan al finalizar el estudio, en el grupo intervención y con respecto al grupo control, lo que indicaría una reducción en la inflamación

sistémica asociada a la EA en aquellos participantes que han incorporado alimentos ricos en vitamina E en la dieta.¹³

Los posibles resultados derivados del estudio propuesto se resumen en la tabla 5.

Parámetro	Grupo intervención	Grupo control
Estado Nutricional	Mantenimiento o mejora en el IMC de acuerdo a los estándares universales.	Sin cambios significativos
Evaluación de la adherencia a la intervención	Se espera que el 80% de la población obtenga un puntaje > o = 9 mediante el cuestionario MEDAS	No aplica
Niveles plasmáticos de vitamina E	Aumento significativo	Sin cambios
Deterioro cognitivo	Se espera que la puntuación obtenida en el cuestionario MMSE sea >24 ²	Se espera que la puntuación obtenida en el cuestionario MMSE no se modifique o disminuya con respecto al inicio del proyecto ²
Actividad cerebral	Menor progresión en la atrofia cerebral/ acumulación del péptido A β evaluado mediante PET	Progresión
Niveles de glutatión	Aumento en la relación GSH/GSSG (mejoría en el estado redox)	Sin cambios
Niveles de PCR	Disminución en los valores de PCR (menor inflamación sistémica)	Sin cambios o en aumento

Tabla 5. Posibles resultados derivados de la investigación propuesta en el grupo control y en el grupo intervención. Elaboración propia.

Se espera que la dieta mediterránea alta en vitamina E tenga un impacto positivo en diferentes aspectos relacionados con la EA.

6. Discusión

Cabe resaltar que la mayor parte de la investigación científica que se ha desarrollado sobre el tratamiento de la EA ⁹ se centra principalmente en el control de los síntomas y no en el estudio de las causas subyacentes de la enfermedad. Sin embargo, existen ¹⁵ diversos estudios que han puesto de manifiesto que la ingesta de alimentos con compuestos antioxidantes, como pueden ser aquellos presentes en la dieta mediterránea, desempeñan un papel clave en la neuroprotección, gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (34). Estos compuestos ayudan a neutralizar las ROS y RNS, prevenir la peroxidación lipídica en las membranas neuronales y modular la inflamación del SNC (8,34).

Como ya se ha mencionado, la dieta mediterránea se caracteriza por el consumo de frutas, verduras, frutos secos, pescados, aceite de oliva y limita el consumo de ¹⁹ carnes rojas y procesadas, azúcares refinados y grasas saturadas, destacando el consumo de aceite de oliva, las legumbres y el pescado como fuente principal de proteína animal (15). Se relaciona con efectos protectores sobre la función cognitiva, así como con una menor acumulación de péptido A β , tal y como se ha evidenciado en estudios por imagen mediante PET (34,36). Este efecto beneficioso también podría lograrse mediante el diseño de una dieta mediterránea basada en la ingesta principal de alimentos enriquecidos en vitaminas como la vitamina E, que están presente en este patrón dietético.

Un ensayo aleatorizado cooperativo TEAM - AD VA realizado por Disken et al. demostró que la administración de 2000 UI al día de α -tocopherol logró ralentizar el deterioro funcional en paciente con EA en fase leve a moderada, lo que sugiere un posible beneficio (38). Asimismo, un estudio realizado por Lui X, observó que la ingesta ³ dietética de vitamina E se asoció con un deterioro cognitivo más lento (39).

Es importante señalar que algunos ensayos clínicos con suplementación de vitamina E no han demostrado ³ beneficios significativos en pacientes en etapas avanzadas de la EA (35). Esto ha llevado a considerar que la efectividad de la vitamina E podría estar influenciada por factores como la etapa de la enfermedad, la dosis administrada, la duración del tratamiento ³ y la interacción con factores genéticos (35). Aunque ciertos estudios han observado que la vitamina E, en combinación con otros antioxidantes como la vitamina C y el ácido alfa α -lipoico, puede reducir marcadores de estrés oxidativo, no se han encontrado efectos significativos en los niveles de péptido A β 42, proteína Tau total o Tau fosforilada, ni en la función cognitiva (37).

Con el desarrollo del presente estudio se espera que los participantes incluidos en el grupo de intervención, experimenten una mejoría en la función cognitiva, así como una disminución de los procesos de neurodegeneración alteraciones cerebrales y estrés oxidativo. De ser así, encontraríamos una reducción de los signos y síntomas cognitivos asociados con la EA y posiblemente podríamos entorpecer la progresión de la EA, tal y como se muestra en la figura 2.

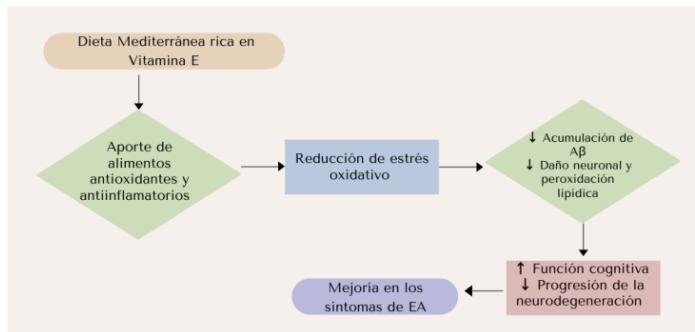


Figura 2. Diagrama de los posibles resultados esperados con el desarrollo del proyecto de investigación propuesto. Elaboración propia.

7. Conclusiones

En términos generales, el actual diseño de investigación tiene como objetivo analizar el efecto de la dieta mediterránea, basada en el consumo de alimentos ricos en vitamina E, sobre el control de la demencia asociada a la EA en adultos residentes en México. Se espera que los participantes experimenten una mejoría en el estado cognitivo, una disminución del deterioro cerebral y un mejor control del estrés oxidativo y de la inflamación, factores relacionados con la progresión de la enfermedad, tras el seguimiento de las pautas nutricionales establecidas.

Los resultados obtenidos permitirán comparar ambos grupos de cohortes. Se espera que los participantes del grupo de intervención presenten un estado nutricional óptimo, con una alta adherencia al patrón dietético propuesto, un aumento en los niveles plasmáticos de vitamina E, una mejoría o estabilidad en las puntuaciones del cuestionario MMSE, una menor progresión de las alteraciones cerebrales observadas en

el estudio PET, una mejora o estabilidad en el estado redox evidenciado por la relación GSH/GSSG, y una disminución en los niveles de PCR como marcador de inflamación.

Aunque diversos estudios previos respaldan el potencial neuroprotector de la dieta mediterránea y sus componentes antioxidantes, en particular la vitamina E, persiste la necesidad de realizar más investigaciones que corroboren estos posibles hallazgos.

La EA representa un reto creciente para la salud pública, debido a la falta de tratamientos curativos y a los altos costos económicos asociados. Estrategias como la propuesta en este trabajo, basadas en una alimentación saludable, podrían ser herramientas efectivas para la prevención y el manejo de la enfermedad.⁸

De confirmarse los resultados esperados, la implementación de la dieta mediterránea basada en la ingesta de alimentos ricos en vitamina E podría representar una estrategia nutricional eficaz para ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y aportar nuevos panoramas sobre el tratamiento no farmacológico de la EA.

Durante el proceso de redacción, se utilizaron herramientas de inteligencia artificial como ChatGPT exclusivamente como apoyo en la revisión gramatical, ortográfica y para reformular algunas ideas puntuales. El contenido fue elaborado, editado y adaptado íntegramente por la autora.

8. Bibliografía:

1. Revi, M. (2020). *Alzheimer's disease therapeutic approaches*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1195, 105–116.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3_15
2. Juarez-Cedillo, T., Gonzalez-Figueroa, E., Gutierrez-Gutierrez, L., Aguilar-Navarro, S. G., Garcia-Cruz, J. C., Escobedo de la Peña, J., & Suema-Hernandez, A. (2022). Prevalence of dementia and main subtypes in Mexico: The study on aging and dementia in Mexico (SADEM). *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 89(3), 931–941. <https://doi.org/10.3233/JAD-22001>
3. Tola-Arribas, M. A., Yugueros, M. I., Garea, M. J., Ortega-Valín, F., Cerón-Fernández, A., Fernández-Malvido, B., San José-Gallegos, A., González-Touya, M., Botrán-Velicia, A., Iglesias-Rodríguez, V., & Díaz-Gómez, B. (2013). Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVAL study. *PLoS One*, 8(10), e77688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077688>
4. Zhao, N., Ren, Y., Yamazaki, Y., Qiao, W., Li, F., Felton, L. M., Mahmoudianehkordi, S., Kueider-Paisley, A., Sonoustoun, B., Arnold, M., Shue, F., Zheng, J., Attrebi, O. N., Martens, Y. A., Li, Z., Bastea, L., Meneses, A. D., Chen, K., Thompson, J. W., ... Bu, G. (2020). Alzheimer's risk factors age, APOE genotype, and sex drive distinct molecular pathways. *Neuron*, 106(5), 727-742.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.02.034>
5. Duncan, R. S., Song, B., & Koulen, P. (2018). Presenilins as drug targets for Alzheimer's disease—recent insights from cell biology and electrophysiology as novel opportunities in drug development. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1621. <https://doi.org/10.3390/ijms19061621>
6. Iliyasu, M. O., Musa, S. A., Oladele, S. B., & Iliya, A. I. (2023). Amyloid-beta aggregation implicates multiple pathways in Alzheimer's disease: Understanding the mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1081938. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1081938>
7. Plascencia-Villa, G., & Perry, G. (2022). Neuropathologic changes provide insights into key mechanisms of Alzheimer disease and related dementia. *The*

American Journal of Pathology, 192(10), 1340–1346.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.07.002>

8. Area-Gomez, E., & Schon, E. A. (2024). Towards a unitary hypothesis of Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 98(4), 1243–1275. <https://doi.org/10.3233/jad-231318>
9. Briyal, S., Ranjan, A. K., & Gulati, A. (2023). Oxidative stress: A target to treat Alzheimer's disease and stroke. *Neurochemistry International*, 165(105509), 105509. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105509>
10. Babić Leko, M., Nikolac Perković, M., Klepac, N., Štrac, D. Š., Borovečki, F., Pivac, N., Hof, P. R., & Šimić, G. (2020). IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF α single nucleotide polymorphisms in human influence the susceptibility to Alzheimer's disease pathology. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 75(3), 1029–1047. <https://doi.org/10.3233/JAD-200056>
11. Albert, M. S. (2011). Changes in cognition. *Neurobiology of Aging*, 32, S58–S63. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.010>
12. Galvin, J. E., & Sadowsky, C. H. (2012). Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*, 25(3), 367–382. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.03.100181>
13. Wei, Y.-C., Chen, C.-K., Lin, C., Chen, P.-Y., Hsu, P.-C., Lin, C.-P., Shyu, Y.-C., & Huang, W.-Y. (2022). Normative data of Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale of community-dwelling older adults in Taiwan. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 51(4), 365–376. <https://doi.org/10.1159/000525615>
14. Buccellato, F. R., D'Anca, M., Tartaglia, G. M., Del Fabbro, M., Scarpini, E., & Galimberti, D. (2023). Treatment of Alzheimer's disease: Beyond symptomatic therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13900. <https://doi.org/10.3390/ijms24181390>
15. Van Zonneveld, S. M., van den Oever, E. J., Haarman, B. C. M., Grandjean, E. L., Nuninga, J. O., van de Rest, O., & Sommer, I. E. C. (2024). An anti-inflammatory diet and its potential benefit for individuals with mental disorders and neurodegenerative diseases—A narrative review. *Nutrients*, 16(16), 2646. <https://doi.org/10.3390/nu16162646>
16. Charisis, S., Ntanasi, E., Yannakoulia, M., Anastasiou, C. A., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Gargalionis, A. N., Patas, K., Chatzipanagiotou, S., Mourtzinos, I., Tzima, K., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Kapogiannis, D., & Scarmeas, N. (2021).

- Diet inflammatory index and dementia incidence: A population-based study. *Neurology*, 97(24). <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012973>
17. Zhang, Y.-J., Gan, R.-Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A.-N., Xu, D.-P., & Li, H.-B. (2015). Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(12), 21138–21156. <https://doi.org/10.3390/molecules201219753>
18. Landete, J. M. (2013). Dietary intake of natural antioxidants: vitamins and polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(7), 706–721. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.555018>
19. Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D., Campbell, K. L., Carrero, J., Chan, W., Fouque, D., Friedman, A. N., Ghaddar, S., Goldstein-Fuchs, D. J., Kayser, G. A., Kopple, J. D., Teta, D., Wang, A. Y., & Cuppari, L. (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(3), S1–S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>
20. De la, Á. de N. (2025, enero 21). *Alimentos ricos en vitamina E*. Cun.es Clínica Universidad de Navarra. Recuperado el 05 de marzo del 2025. Disponible en:
<https://www.cun.es/checkups-salud/vida-sana/nutricion/alimentos-ricos-vitamina-e>
21. Noguchi, N., & Niki, E. (2024). Vitamin E nomenclature. Is RRR- α -tocopherol the only vitamin E? *Free Radical Biology & Medicine*, 221, 257–260. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.027>
22. Jiang, Q., Im, S., Wagner, J. G., Hernandez, M. L., & Peden, D. B. (2022). Gamma-tocopherol, a major form of vitamin E in diets: Insights into antioxidant and anti-inflammatory effects, mechanisms, and roles in disease management. *Free Radical Biology & Medicine*, 178, 347–359. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.012>
23. Liu, Y., Chen, Y., & Fukui, K. (2024). A-tocotrienol protects neurons by preventing tau hyperphosphorylation via inhibiting microtubule affinity-regulating kinase activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8428. doi.org/10.3390/ijms25158428
24. Secretaría de Salud. (2025, octubre 2021). *Enfermedad de Alzheimer: demencia más común que afecta a personas adultas mayores*. Gobierno de México. Recuperado el 12 de marzo de 2025 de <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores>.

25. Statulator. *Sample size calculator for estimating a proportion.* (Internet) statulator.com (citado el 12 de marzo del 2025) Disponible en <https://www.statulator.com/SampleSize/ss1P.html>
26. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET). (s.f.). *Manual de medidas antropométricas.* Universidad Nacional. Recuperado de <https://gc.scalahed.com/recursos/files/r161r/w25106w/U4/MANUALANTROPOMETRIA.pdf>
27. *Tomografía por emisión de positrones.* (s/f). Medlineplus.gov. Recuperado el 14 de marzo de 2025, disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/tomografia-por-emision-de-positrones/>
28. Gajewska, J., Chełchowska, M., Rychłowska-Pruszyńska, M., Klepacka, T., & Ambroszkiewicz, J. (2022). Oxidative and antioxidative status expressed as OSI index and GSH/GSSG ratio in children with bone tumors after anticancer therapy completion. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1663. <https://doi.org/10.3390/jcm11061663>
29. Johnson, L. E. (s/f). *Deficiencia de vitamina e. Manual MSD versión para profesionales.* Recuperado el 14 de marzo de 2025, Disponible en: <https://www.msdsmanuals.com/es/professional/trastornos-nutricionales/deficiencia-de-vitamina-e-intoxicacion-B3n-vitam%C3%ADnica/deficiencia-de-vitamina-e>
30. *Proteína C reactiva.* (s/f). Medlineplus.gov. Recuperado el 14 de marzo de 2025, Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003356.htm>
31. Nuevo Reglamento Publicado en el Diario Oficial, de la F. el. (s/f). REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. Gob.mx. Recuperado el 16 de marzo de 2025, disponible en https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Req_LGS_MIS.pdf
32. Promoción de la salud en el lugar de trabajo. *CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA.* Juntadeandalucia.es. Recuperado el 14 de marzo de 2025, dispoinle en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95872a79e2_adherencia_dieta_mediterranea.pdf
33. INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. (s/f). *Mini-examen del estado mental.* Incmnsz.mx. Recuperado el 14 de marzo de 2025, disponible en: <https://www.incmnsz.mx/investigacion/MiniMental.pdf>

34. Lloret, A., Esteve, D., Monllor, P., Cervera-Ferri, A., & Lloret, A. (2019). *The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease*. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 879. <https://doi.org/10.3390/ijms20040879>
35. Chen, H., Dunk, M. M., Wang, B., Zhao, M., Shen, J., Zong, G., Pan, Y., Tong, L., Xu, W., & Yuan, C. (2024). Associations of the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet with brain structural markers and their changes. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(2), 1190–1200. <https://doi.org/10.1002/alz.13521>
36. Díaz, G., Lengele, L., Sourdet, S., Soriano, G., & de Souto Barreto, P. (2022). Nutrients and amyloid β status in the brain: A narrative review. *Ageing Research Reviews*, 81(101728), 101728. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101728>
37. Galasko, D. R., Peskind, E., Clark, C. M., Quinn, J. F., Ringman, J. M., Jicha, G. A., Cotman, C., Cottrell, B., Montine, T. J., Thomas, R. G., Aisen, P., & for the Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2012). Antioxidants for Alzheimer disease: A randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Archives of Neurology*, 69(7). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.85>
38. Dysken, M. W., Sano, M., Asthana, S., Vertrees, J. E., Pallaki, M., Llorente, M., Love, S., Schellenberg, G. D., McCarten, J. R., Malphurs, J., Prieto, S., Chen, P., Loreck, D. J., Trapp, G., Bakshi, R. S., Mintzer, J. E., Heidebrink, J. L., Vidal-Cardona, A., Arroyo, L. M., ... Guarino, P. D. (2014). Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 311(1), 33–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282834>
39. Liu, X., Finno, C. J., Beck, T., Dhana, K., Tangney, C., Desai, P., Krueger, K., Evans, D. A., & Rajan, K. B. (2023). Association of vitamin E and cognitive decline in older adults with and without the *APOE ϵ 4* allele: A biracial population-based community study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 96(3), 1129–1138. <https://doi.org/10.3233/JAD-230797>

10. ANEXOS

Consentimiento Informado

El presente consentimiento informado, es el acto, por medio del cual una persona acepta participar en la investigación sobre Dieta mediterránea y Vitamina E asociada a la Enfermedad de Alzheimer, por parte de la Universidad Europea de Madrid conociendo los beneficios o riesgos que se pueden presentar.

Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de una dieta mediterránea enriquecida en vitamina E sobre la función cognitiva, el estrés oxidativo y la neurodegeneración en personas mayores de 60 años diagnosticadas con demencia senil tipo Alzheimer. La investigación busca determinar si esta intervención dietética puede contribuir a mejorar el deterioro cognitivo y reducir los marcadores de inflamación y estrés oxidativo.

Los participantes serán asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: un grupo que seguirá la dieta mediterránea enriquecida en vitamina E y un grupo control sin intervención dietética específica. Se realizarán las siguientes evaluaciones antes y después de 3 meses de intervención:

- Historia clínica completa.
- Mediciones de peso y talla.
- Análisis de sangre para medir los niveles de glutatión (indicador de estrés oxidativo), vitamina E plasmática y proteína C reactiva (marcador de inflamación).
- Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para evaluar la actividad metabólica cerebral.
- Cuestionario Mini-Mental State Examination (MMSE) para medir la función cognitiva.
- Cuestionario MEDAS para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea.

Posibles riesgos y molestias:

- Extracción de sangre: leve dolor, moretón o mareo.
- Tomografía PET: exposición mínima a radiación (considerada segura para fines diagnósticos).

Si la dieta es efectiva, podría contribuir a mejorar la función cognitiva, reducir la inflamación y el estrés oxidativo, y retardar la progresión de la demencia. Sin embargo, no se garantiza una mejoría individual.

Toda la información proporcionada será confidencial y se manejará de acuerdo con la legislación vigente sobre protección de datos personales. Los resultados serán publicados de manera anónima y solo con fines científicos.

La participación es totalmente voluntaria. Los participantes pueden retirarse en cualquier momento sin que esto afecte la atención médica que reciben.

Declaro haber leído y comprendido la información proporcionada.

Nombre del participante: _____
Firma del participante o representante legal: _____
Fecha: _____

Nombre del investigador responsable: _____
Firma del investigador: _____
Fecha: _____

Anexo 1. Consentimiento Informado. Elaboración propia con apoyo en herramientas de inteligencia artificial (ChatGPT).

PRINCIPIOS BÁSICOS



- Alimentos frescos**
Frutas, verduras, legumbres, frutos secos, semillas, cereales integrales (15).
- Proteínas magras:**
Pescado, aves, huevos y legumbres. (15).
- Grasas saludables**
Aceite de oliva, frutos secos y aguacate (15).

ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA E (20).



- Acetos y frutos secos**
 - Aceite de girasol
 - Aceite de oliva extra virgen
 - Almendras
 - Avellanas
 - Nueces
 - Cacahuetes
 - Semillas de calabaza
 - Aguacate
- Verduras**
 - Espinacas
 - Brócoli
 - Acelgas
- Frutas**
 - Kiwi
 - Mango
- Pescados**
 - Salmón
 - Trucha



Anexo 2. Anexo 2. Pautas nutricionales de la dieta mediterránea y rica en vitamina E.
Elaboración propia. Modificado de (20) y (15)




MENÚ

DÍA	DESAYUNO	MEDIA MAÑANA	COMIDA	MEDIA TARDE	CENA
LUNES	Tortilla de huevo con espinaca y champiñones, cocinar con aceite de oliva Café/té sin azúcar	Un puñito de almendras y 1 naranja.	Ensalada de lentejas y quinoa con pimientos, pepino, tomate, aceite de oliva y atún frescos.	Un puñito de semillas de girasol	Sándwich de pechuga de pavo, lechuga, pepino, zanahoria en pan integral.
MARTES	Avena cocida con leche vegetal, almendras, fresas y semillas de chía. Café/té sin azúcar.	1 manzana con 10 nueces de la India	Filete de tilapia al horno con espárragos al vapor y ensalada de hojas verdes con aguacate y aceite de oliva. Arroz integral	Un puñito de avellanas	Tostadas integrales con aguacate, jitomate cherry y aceite de oliva.
MIERCOLES	Tostadas de pan integral con hummus, rodajas de jitomate y pepino. Café/té sin azúcar.	Un puñito de almendras y 1 kiwi.	Pollo a la plancha con ensalada de espinaca, aguacate, pepino y aceite de oliva. 2 tortillas de maíz	Un puñito de semillas de girasol	Ensalada de atún con espárragos y espinaca con aceite de oliva. 2 tostadas de maíz horneadas
JUEVES	Huevos revueltos con espinacas, champiñones y jitomate. Pan integral tostado. Café/té sin azúcar.	Un puñito de semillas de girasol y 1 plátano.	Salmón al horno con espinacas y espárragos. Ensalada de aguacate, tomate y pepino. Arroz integral	Un puñito de avellanas	Ensalada de espinaca, champiñones y aguacate con pollo a la plancha 2 tostadas de maíz horneadas

Anexo 3. Ejemplo de un menú de una dieta mediterránea alta en vitamina E. propuesto al grupo intervención.
Elaboración propia.



CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Nos interesa conocer sus hábitos de alimentación, por ello necesitamos que responda a algunas cuestiones relacionadas con su dieta. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si=1 punto	<input type="checkbox"/>
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas=<1 punto	<input checked="" type="checkbox"/>
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	<input type="checkbox"/>
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (porción individual equivale a 12 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr.)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr.)?	Una o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
13	¿Consumo preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr.)?	Si= 1 punto	<input type="checkbox"/>
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
Resultado final, puntuación total			<input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN TOTAL:
< 9 baja adherencia
≥ 9 buena adherencia

1

Anexo 4. Cuestionario validado MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) (32).

Dieta mediterránea y Vitamina E asociada a la Enfermedad de Alzheimer.			
Nombre:	Edad:	Sexo:	No. documento oficial:
No. Teléfono	Correo electrónico:	Correo electrónico:	
Ocupación:	Escolaridad:		
Historia Clínica			
Antecedentes personales patológicos			
Padecimiento actual:	Diagnóstico:	Medicamentos/dosis:	
Alergia a alimentos:	Alergias a medicamentos:		
Antecedentes personales no patológicos			
Consumo de alcohol:	Frecuencia:	Tipo:	
Consumo de tabaco:	Frecuencia:	Tipo:	
Estupefacientes:	Frecuencia:	Tipo:	
Horas de sueño:			
Frecuencia de Consumo			
Pollo:	Tipo:	Avena:	Tipo:
Res:	Tipo:	Pastas:	Tipo:
Cerdo:	Tipo:	Arroz:	Tipo:
Pescado:	Tipo:	Verduras:	Tipo:
Huevo	Tipo:	Frutas:	Tipo:
Lácteos	Tipo:	Frutos secos:	Tipo:
Leguminosas:	Tipo:	Aceite de oliva:	Tipo:
Bollería:	Tipo:	ACEITE:	
Antropometría:			
Peso:			
Talla:			
IMC:	#DIV/0!		

Anexo 5. Ejemplo de cuaderno de recogida de datos. Elaboración propia.



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Mini-examen del estado mental

Objetivo: Detectar deterioro cognitivo o demencia.

Criterio de evaluación: Se dará un punto por cada respuesta correcta.

Nombre del/a entrevistado/a:



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

ANEXO 6. Mini - examen del estado mental (MMSE). Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (33).

Martínez Vargas Carla Alejandra TFM.pdf

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	2%
2	hdl.handle.net Internet Source	1%
3	lpi.oregonstate.edu Internet Source	1%
4	water-ionizers.info Internet Source	1%
5	riull.ull.es Internet Source	1%
6	www.aeeh.org Internet Source	1%
7	repository.unad.edu.co Internet Source	1%
8	idoc.pub Internet Source	<1%
9	www.authorstream.com Internet Source	<1%

10	uvadoc.uva.es Internet Source	<1 %
11	qa1.scielo.br Internet Source	<1 %
12	www.researchgate.net Internet Source	<1 %
13	Daranas Aguilar, Carmen. "Efectividad de intervenciones multicomponentes para la modificacion de conducta y habitos de vida en pacientes con diabetes tipo 2", Universidad de La Laguna (Canary Islands, Spain), 2022 Publication	<1 %
14	Submitted to Universidad de Salamanca Student Paper	<1 %
15	pdfcoffee.com Internet Source	<1 %
16	pt.scribd.com Internet Source	<1 %
17	eprints.ucm.es Internet Source	<1 %
18	Submitted to Ilerna Online Blackboard Student Paper	<1 %
19	academica-e.unavarra.es Internet Source	<1 %

- 20 Fay Paxton. "Foundations of Naturopathic Nutrition - A Comprehensive Guide to Essential Nutrients and Nutritional Bioactives", Routledge, 2025 <1 %
Publication
-
- 21 Submitted to Universidad Católica San Pablo <1 %
Student Paper
-
- 22 pt.slideshare.net <1 %
Internet Source
-
- 23 lamenteesmaravillosa.com <1 %
Internet Source
-

Exclude quotes On
Exclude bibliography On

Exclude matches < 21 words