



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Relación entre Dieta Mediterránea y Estilos de Vida y el  
Riesgo de Demencia en la Cohorte EPIC-España

**D<sup>a</sup> María Encarnación Andreu Reinón**

2021





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Relación entre dieta mediterránea y estilos de vida y el  
riesgo de demencia en la cohorte EPIC-España.

### **TESIS DOCTORAL**

D.<sup>a</sup> María Encarnación Andreu Reinón  
2021

### **Directores de Tesis**

D.<sup>a</sup> Carmen Navarro Sánchez  
D. José María Huerta Castaño



*“Que la comida sea tu alimento y el alimento,  
tu medicina”.*

*Hipócrates*



*A mi madre, Encarna Reinón Fernández*



## AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias a todas las personas que han hecho posible que esta Tesis Doctoral sea una realidad. Ha sido el hilo conductor de mi vida durante los últimos siete años y me ha ayudado a no perder nunca el rumbo.

En primer lugar, quiero dar las gracias a José María, mi director de Tesis, por su ayuda, su apoyo y su trabajo incansable. Porque sin él este trabajo no habría sido posible.

También quiero dar las gracias a Carmen, mi directora de Tesis, por haberme abierto las puertas de la Epidemiología y haberme permitido trabajar con este equipo, por sus ánimos y su motivación.

Además, quiero dar las gracias a todos los coautores de los tres artículos publicados por su ayuda y colaboración: María Dolores, Diana, Sandra, Eva, Pilar, Javier, Mikel, Rosa y Fernando.

Asimismo, quiero dar las gracias a mis compañeros de Neurología Hospital Rafael Méndez de Lorca, por hacérmelo siempre todo más fácil y a todos mis amigos, en especial a mis amigas Carmen, Ana, Noelia, Patricia, Lola y M<sup>a</sup> Ángeles, por su apoyo.

No puedo olvidarme de dar las gracias a mi familia. En primer lugar, a mis padres por haberme inculcado la disciplina, el afán de superación y el trabajo incansable; especialmente a mi madre, porque sé que le hubiera gustado vivir este momento y estaría orgullosa. También quiero agradecer a mi hermana su apoyo, su ayuda y su ejemplo.

Por último, quiero dar las gracias a Nala, por su compañía incondicional y a Fran por ser mi compañero de camino y por ofrecerme su apoyo y comprensión.



## FINANCIACIÓN/CONFLICTOS DE INTERÉS

El estudio EPIC ha recibido financiación europea de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (AEP/93/06) y la Comisión Europea (SO-97-200302-05F02, SP23-CT-2005-006438). En España, el estudio ha recibido financiación adicional a través del Fondo de investigación en Salud (FIS) del Ministerio de Sanidad de España, la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer (RTICCC C03/10, RD06/0020), el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), los gobiernos regionales participantes de Andalucía, Asturias, País Vasco, Murcia (núm. 6236) y Navarra, y el Instituto Catalán de Oncología (ICO).

El proyecto actual ha recibido financiación parcial de la Fundación Séneca (19487/PI/14), el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria-Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (IMIB)-FFIS y del Centro de Investigación Biomédica en Red de España (CIBER) (BOE-A-2020-6018).

Los autores declaran no tener conflictos de interés. El Dr. Navarro-Mateu informa sobre el apoyo no económico de Otsuka fuera del trabajo actual.



# DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DE PRESENTACIÓN DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D.<sup>a</sup> MARÍA ENCARNACIÓN ANDREU REINÓN

Vista la solicitud presentada el día 30 de abril de 2021, por **D.<sup>a</sup> María Encarnación Andreu Reinón**, con NIF 77717056X, sobre autorización para presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones con carácter previo a la tramitación de la misma en la Universidad de Murcia, le comunico que la Comisión de General de Doctorado, vistos:

- el informe previo de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD
- el visto bueno de la Comisión de Ramas de Conocimiento en CIENCIAS DE LA SALUD

resolvió, en su sesión de 19 de mayo de 2021, **ACEDER** a lo solicitado por la interesada pudiendo, por tanto, presentar su tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones, con los siguientes artículos:

1. "Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort".
2. "Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort".
3. "Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study".

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa. Frente a ella, de conformidad con lo previsto en el capítulo II del título V de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el artículo 21 de los Estatutos de la Universidad de Murcia, aprobados por Decreto 85/2004, de 27 de agosto, los interesados pueden interponer recurso de alzada ante el Rector de la Universidad de Murcia, en el plazo de un mes, contado desde el día siguiente al de la notificación o publicación, sin perjuicio de que puedan intentar cualquier otro recurso que a su derecho convenga.

Lo que en cumplimiento del artículo 40.1 de la vigente Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, se notifica a **D.<sup>a</sup> María Encarnación Andreu Reinón**.

La Vicerrectora de Estudios, y  
Presidenta de la Comisión General de Doctorado  
Sonia Madrid Cánovas

Documento firmado electrónicamente

Firmante: SONIA MADRID CÁNOVAS. Fecha-hora: 20/05/2021 13:30:00. Emisor del certificado: CN=CA PMT, Usuario: CA-Cerezo, O=PMT, C=ES.



Edificio Rector Soler 3ª planta. Campus Universitario de Espinardo. 30100 Murcia  
T. 968 364 294 – F. 968 363 304 – email: [3raiclo@um.es](mailto:3raiclo@um.es) – [www.um.es/academic/sec-postgrado/](http://www.um.es/academic/sec-postgrado/)



REGISTRO ELECTRÓNICO - SALIDA; Asiento: 000002183e2100012505; Fecha-hora: 20/05/2021 14:28:48

Código seguro de verificación:  
RUxPMpNG-iZ1vgOuG-UG9C6LZA-jvW0+nuw

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>



# ÍNDICE

<b>1. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS .....</b>	<b>20</b>
<b>2. RESUMEN / ABSTRACT .....</b>	<b>28</b>
2.1. RESUMEN.....	28
2.2. ABSTRACT.....	30
<b>3. INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS.....</b>	<b>34</b>
3.1. ARTÍCULO 1.....	34
3.2. ARTÍCULO 2.....	36
3.3. ARTÍCULO 3.....	38
<b>4. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>42</b>
4.1. MARCO GENERAL: .....	42
4.2. DEMENCIA.....	46
4.2.1. <i>DEFINICIÓN, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y SUBTIPOS</i> .....	46
4.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA .....	55
4.2.3. <i>ETIOPATOGENIA: FACTORES DE RIESGO, FACTORES PROTECTORES</i> .....	58
4.2.4. <i>HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA</i> .....	60
4.3. ESTUDIOS DE COHORTES: EL ESTUDIO EPIC.....	63
4.3.1. <i>EL ESTUDIO EPIC: DEFINICIÓN, HISTORIA Y OBJETIVOS</i> .....	63
4.3.2. <i>LA COHORTE EPIC-ESPAÑA</i> .....	69
4.3.2.1. <i>RECOGIDA DE VARIABLES EN EL RECLUTAMIENTO</i> .....	71
4.3.2.1.1. <i>RECOGIDA DE INFORMACIÓN DIETÉTICA</i> .....	71
4.3.2.1.2. <i>OTRAS VARIABLES</i> .....	77
4.3.3. <i>LA COHORTE DE DEMENCIA DE EPIC-ESPAÑA ('EPIC-SPAIN DEMENTIA COHORT STUDY')</i> 80	
4.4. DIETA MEDITERRÁNEA.....	81
4.4.1. <i>ESTUDIO DE LA DIETA EN EPIDEMIOLOGÍA</i> .....	81
4.4.2. <i>DIETA MEDITERRÁNEA: CARACTERÍSTICAS Y EFECTOS SOBRE LA SALUD</i> .....	84
4.4.3. <i>ESCALAS DE DIETA MEDITERRÁNEA</i> .....	87
4.5. JUSTIFICACIÓN.....	91
<b>5. RESUMEN GLOBAL DE OBJETIVOS.....</b>	<b>96</b>
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL: .....	96
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	96
<b>6. RESUMEN GLOBAL DE MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>100</b>
6.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE CASOS INCIDENTES DE DEMENCIA .....	101
6.2. VARIABLES RECOGIDAS .....	105
6.3. MODELOS DE ANÁLISIS .....	113
6.3.1. <i>VALIDEZ DE LOS CÓDIGOS UTILIZADOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE CASOS</i> <i>INCIDENTES DE DEMENCIA</i> .....	113
6.3.2. <i>ANÁLISIS DE INCIDENCIA</i> .....	115
6.3.3. <i>MEDICIÓN DE LA ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA</i> .....	119
6.3.4. <i>ANÁLISIS PROSPECTIVOS DE ASOCIACIÓN ENTRE ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA</i> <i>MEDITERRÁNEA E INCIDENCIA DE DEMENCIA: USO DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LOS</i> <i>ESTUDIOS DE COHORTES</i> .....	120
6.3.4.1. <i>ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA</i> .....	120

6.3.4.2.	<i>ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA E INCIDENCIA DE DEMENCIA</i> .....	132
<b>7.</b>	<b>RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>138</b>
7.1.	RESUMEN DE RESULTADOS.....	139
7.2.	APORTACIÓN DE LA TESIS AL CONOCIMIENTO PREVIO .....	142
7.3.	APLICABILIDAD E IMPORTANCIA DE LOS RESULTADOS EN LA PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA.....	146
7.4.	RECOMENDACIONES.....	148
7.5.	IMPACTO POTENCIAL DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN EL CAMBIO DE ESTILOS DE VIDA Y EL RIESGO DE DEMENCIA .....	150
<b>8.</b>	<b>RESUMEN GLOBAL DE CONCLUSIONES</b> .....	<b>154</b>
8.1.	CONCLUSIONES GENERALES:.....	154
8.2.	CONCLUSIONES ESPECÍFICAS: .....	155
<b>9.</b>	<b>TRABAJOS PUBLICADOS</b> .....	<b>160</b>
9.1.	ARTÍCULO 1 .....	160
9.2.	ARTÍCULO 2.....	162
9.3.	ARTÍCULO 3.....	165
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>170</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.

Tabla 2. Subtipos de demencia.

Tabla 3. Descripción, clasificación y Fuente de información de los códigos seleccionados para la identificación y validación de casos incidentes de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evidencia científica sobre incidencia de demencia en el mundo.

Figura 2. Esquema de un estudio de cohortes.

Figura 3. Países participantes en el estudio EPIC-Europa.

Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de validación de casos incidentes de demencia en la cohorte EPIC-Murcia.



## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

# 1. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

$^{123}\text{I}$ -MIBG:	yodo-123-metayodobenzilguanidina
18-FDG:	18-fluorodesoxiglucosa
A $\beta$ -PET:	Tomografía por emisión de positrones de beta amiloide
AD:	<i>Alzheimer's Disease</i>
AIC:	<i>Akaike Information Criterion</i>
Apo $\xi$ 4:	Variante $\xi$ 4 de la apolipoproteína E
arMED:	<i>Adapted relative Mediterranean diet score</i>
ATC:	<i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>
CBS:	<i>Criobiological straws</i>
CDR:	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CI:	<i>Confidence Interval</i>
CIAP:	Clasificación Internacional de Atención Primaria
CIBER:	Centro de Investigación Biomédica en Red
CIBERESP:	Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública
CIE:	Clasificación Internacional de Enfermedades

COVID-19:	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DCL:	Deterioro cognitivo leve
DM:	Dieta Mediterránea
DSM:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
E:	Especificidad
EA:	Enfermedad de Alzheimer
ECA:	Ensayos Clínicos Aleatorizados controlados
EPIC:	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
FFIS:	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia
CFCA:	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
FIS:	Fondo de Investigación en Salud
FN:	Falsos negativos
FP:	Falsos positivos
GDS:	<i>Global Deterioration Scale</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i> (razón de tasas instantáneas de riesgo)
IARC:	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

IC:	Intervalo de confianza
ICO:	Instituto Catalán de Oncología
IMC:	Índice de Masa Corporal
IMIB:	Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria
INE:	Instituto Nacional de Estadística
JCR:	<i>Journal Citation Reports</i>
Kcal:	Kilocalorías
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
Ln:	Logaritmo neperiano
Log:	Logaritmo
LR:	<i>Likelihood ratio</i> (razón de verosimilitud)
MedDiet Score:	<i>Mediterranean Diet Score</i>
Med-DQI:	<i>Mediterranean Diet Quality Index</i>
MD:	<i>Mediterranean Diet</i>
MDS:	<i>Mediterranean Diet Score</i>
NEDICES:	<i>Neurological Disorders in Central Spain</i>
NeuroEPIC4PD Study:	<i>NeuroEPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) for Parkinson's Disease</i>

NINCDS-ADRDA:	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke -NINCDS- and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association -ADRDA-</i>
NINDS-AIREN:	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke -NINDS- and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences -AIREN-</i>
Non-EA:	<i>Non-Alzheimer's disease</i>
No-EA:	Demencia no alzhéimer
OMS:	Organización Mundial de la Salud
p-a:	Personas-año
PD:	<i>Parkinson's Disease</i> (enfermedad de Parkinson)
PET:	Tomografía por emisión de positrones
ReDeGi:	Registro de Demencia de Girona
REM:	<i>Rapid Eye Movement</i>
RM:	Resonancia magnética
rMED:	<i>Relative Mediterranean Diet score</i> (Índice relativo de Dieta Mediterránea)
RP:	Royston-Parmar
RTICCC:	Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer

S:	Sensibilidad
SJR:	<i>Scimago Journal &amp; Country Rank</i>
SPECT:	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SUN:	Seguimiento de la Universidad de Navarra
TI:	Tasa de incidencia
TC:	Tomografía computarizada
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VN:	Verdaderos negativos
VP:	Verdaderos positivos
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo
ZARADEMP:	<i>ZARAGOZA DEMentia DEPResion Project</i>





## RESUMEN / ABSTRACT

## 2. RESUMEN / ABSTRACT

### 2.1. RESUMEN

La demencia constituye una prioridad en Salud Pública y, al no disponer de tratamiento curativo, es necesario identificar factores que permitan implementar medidas preventivas. La Dieta Mediterránea (DM) ha demostrado beneficios sobre la salud, pero su papel en la prevención de la demencia no ha sido bien establecido. Por ello, el objetivo de esta Tesis Doctoral fue evaluar la incidencia de demencia en la cohorte de demencia del Estudio Prospectivo Europeo Sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) en España y analizar su relación con la adhesión a un patrón de DM.

EPIC es una cohorte con más de 500.000 participantes de 10 países europeos diseñada para evaluar la influencia de la dieta y otros factores de estilo de vida en la aparición del cáncer y otras patologías crónicas. La cohorte de demencia de EPIC-España consta de 25.015 participantes de tres regiones españolas (Guipúzcoa, Navarra y Murcia) reclutados entre 1992 y 1996, quienes han sido seguidos durante más de 20 años.

Para realizar el trabajo actual, se diseñó un protocolo de identificación de casos incidentes de demencia basado en la revisión de historias clínicas. Tras identificar los casos incidentes, se calcularon tasas de incidencia brutas y ajustadas por edad, según sexo y subtipo de demencia (enfermedad de Alzheimer, EA, y no alzhéimer, no-EA). Además, se realizaron estimaciones puntuales de incidencia acumulada por sexo y edad, así como un análisis multivariante para identificar los determinantes independientes asociados a la demencia.

Por último, se analizó la relación entre la adhesión a un patrón de DM y el riesgo de demencia. Se recogió información mediante una historia de dieta validada para evaluar la adhesión a la escala relativa de DM (rMED (*relative Mediterranean diet score*)). Se estimaron las *hazard ratios* (HR) de demencia por niveles del rMED mediante modelos de Cox y se evaluaron los efectos dependientes del tiempo mediante modelos de Royston-Parmar.

Las tasas de incidencia globales fueron mayores en mujeres para demencia y EA y similares por sexo para no-EA, y oscilaron desde 0,09 (intervalo de confianza del 95% (IC95%):0,06-0,13) casos de demencia y 0,05 (0,03-0,09) de EA por 1.000 personas-año en menores de 60 años, a 23,2 (15,9-33,8) casos de demencia y 14,6 (9,1-33,5) de EA por 1.000 personas-año en aquellos de 85 o más años. Además, el 12,5% de mujeres y el 9,1% de los hombres con edades al reclutamiento entre 60-65 años desarrollaron demencia tras 20 años. Los principales predictores del riesgo de demencia fueron el bajo nivel educativo, la diabetes y la hiperlipidemia; el alcohol mostró una asociación inversa.

En el análisis de la relación entre la DM y el riesgo de demencia, se observó una reducción del riesgo de demencia del 20% (HR=0,80; IC95%:0,60-1,06) entre los participantes con adhesión *alta* frente a *baja* al rMED y un 8% de reducción del riesgo de demencia por cada incremento de 2 puntos del rMED (HR=0,92; 0,85-0,99; p=0,021).

Por subtipos, se evidenció una asociación inversa entre la adhesión a la DM y el riesgo de demencia no-EA en mujeres (HR<sub>2-puntos</sub>=0,74; IC95%:0,62-0,89) y de EA en hombres (HR<sub>2-puntos</sub>=0,88; 0,76-1,01). Esta asociación fue mayor en participantes con bajo nivel educativo.

En conclusión, la validación de casos incidentes de demencia mediante historias clínicas en la cohorte de demencia de EPIC-España fue factible. La incidencia de demencia aumentó con la edad y fue mayor en mujeres. El riesgo de demencia fue mayor en personas con bajo nivel educativo, no consumidoras de alcohol y con factores de riesgo cardiovascular. Además, la DM presentó una asociación inversa con la incidencia de demencia, pero la fuerza de la asociación varió por subtipo, sexo y nivel educativo.

**Palabras clave:** Dieta Mediterránea; demencia; enfermedad de Alzheimer; estudio de cohortes; análisis prospectivo; epidemiología; incidencia; factores de riesgo; EPIC-España.

## 2.2. ABSTRACT

Dementia constitutes a Public Health priority. As no curative treatment has been developed yet it is necessary to identify potential protective factors that would allow us to establish preventive measures. In this way, following a Mediterranean Diet (MD) has shown beneficial effects on health. However, the potential protective role of MD over dementia has not been well elucidated yet. Thus, the main aim of this Doctoral Thesis was to assess the risk of dementia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain Dementia cohort and to evaluate the relationship between adherence to a MD pattern and the subsequent risk of dementia.

EPIC is a prospective cohort study with over half a million participants from ten European countries, designed to study the association of dietary and lifestyle factors with the risk of cancer and other chronic diseases. The EPIC-Spain Dementia cohort consists of 25,015 participants from three Spanish centers (Gipuzkoa, Navarra, and Murcia), recruited between 1992 and 1996 and followed up for over 20 years.

In the present work, a two-step validation protocol based on medical records was designed to ascertain incident cases of dementia in the cohort. After identifying incident cases of dementia, an analysis was carried out to provide incidence rates of dementia. Crude and age-adjusted rates of dementia and subtypes (Alzheimer's disease, AD, and non-Alzheimer's disease, non-AD) were calculated by sex. Furthermore, point estimates of the cumulative risk of dementia were obtained by sex and age groups. Additionally, the independent associations of the selected variables with the risk of dementia were assessed.

Finally, the relationship between the adherence to a MD pattern and the risk of dementia was evaluated. Data on habitual diet was collected through a validated diet history method to assess adherence to the relative Mediterranean Diet score (rMED). Hazard ratios (HR) of dementia by rMED levels were estimated using multivariable Cox models while time-dependent effects were evaluated using flexible parametric Royston-Parmar (RP) models.

Global incidence rates were higher in women for dementia and AD and similar by sex for non-AD. Incidence rates ranged from 0.09 cases of dementia (95% confidence interval (CI):0.06-0.13) and 0.05 (0.03-0.09) of AD per 1000 person-years) in participants below 60 years, to 23.2 (15.9-33.8) cases of dementia and 14.6 (9.1-33.5) of AD (per 1000 person-years) in those  $\geq 85$  years. Additionally, up to 12.5% of women and 9.1% of men 60-65 years-old developed dementia within 20 years. Low education, diabetes, and hyperlipidemia were the main independent predictors of dementia risk, whereas alcohol showed an inverse association.

The analysis of the relationship between adherence to a MD pattern and the risk of dementia showed that high versus low adherence to the categorical rMED score was associated with a 20% (HR=0.80, 95%CI: 0.60-1.06) lower risk of dementia overall and HR of dementia was 8% (HR=0.92, 0.85-0.99,  $p=0.021$ ) lower for each 2-point increment of the continuous rMED score. By sub-types, a favorable association was also found in women for non-AD (HR<sub>2-points</sub>=0.74, 95%CI: 0.62-0.89), while not statistically significant in men for AD (HR<sub>2-points</sub>=0.88, 0.76-1.01). This association was stronger in participants with lower education.

In conclusion, ascertainment of incident dementia in the EPIC-Spain Dementia Cohort study was feasible using information from medical records. Dementia incidence increased with age and was higher among women. Furthermore, dementia risk was higher among subjects with lower education, not drinking alcohol, and presenting cardiovascular risk factors. Finally, adherence to a MD pattern was inversely associated with dementia incidence. The results differed by dementia sub-type, sex, and education but there was no significant evidence of effect modification.

**Keywords:** Mediterranean diet; dementia; Alzheimer's disease; cohort study; prospective analysis; epidemiology, incidence, risk factors; EPIC-Spain.



INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN  
DE LOS ARTÍCULOS

## 3. INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

### 3.1. ARTÍCULO 1

#### **Referencia**

Andreu-Reinón ME, Gavrilá D, Chirlaque MD, Colorado-Yohar SM, Amiano P, Ardanaz E, Navarro-Mateu F, Navarro C, Huerta JM. Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):63-73. doi:10.1159/000493209. PMID: 30476922.

#### **Información de la revista y criterios de calidad**

*Nombre y abreviatura de la revista:*

- Nombre: *Neuroepidemiology*
- Abreviatura *Journal Citation Reports (JCR)*: *NEUROEPIDEMIOLOGY*

*Factor de impacto JCR 2018:* 2,689

*Área temática JCR:* "Neurology (Clinical)".

*Posición y cuartil JCR 2018:* 53/186. Q2.

#### **Fecha de envío. Fecha de aceptación**

El manuscrito fue recibido el 29 de enero de 2018. Fue aceptado el 25 de agosto de 2018 y publicado online el 26 de noviembre de 2018.

## **Contribución de la doctoranda al trabajo**

La doctoranda lideró la elaboración del manuscrito. Las tareas específicas que desarrolló fueron las enumeradas a continuación:

Realizó una revisión bibliográfica para actualizar la información disponible sobre el tema a estudio, así como para poder elaborar la discusión de los resultados.

Lideró el diseño del protocolo de validación de casos de demencia. Este trabajo fue supervisado por los directores de Tesis.

Llevó a cabo la validación de todos los casos de demencia en la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)-Murcia. Recibió la ayuda de D.<sup>a</sup> Diana Gavrila para realizar el cruce de la base de datos de EPIC con las bases de datos sanitarias y la selección de los casos potenciales. Posteriormente, llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de los casos potenciales para validar los casos incidentes de demencia.

Realizó el análisis estadístico estimando la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos de los códigos para la validación de estos. Este trabajo fue supervisado por los directores de Tesis.

Redactó el borrador inicial del manuscrito junto al director de Tesis Doctoral D. José María Huerta, que tras la supervisión por la codirectora D.<sup>a</sup> Carmen Navarro y la revisión por el resto de los coautores fue enviado a publicar.

Envío el manuscrito a la revista *Neuroepidemiology*. Redactó de forma conjunta con el director D. José María Huerta y bajo la supervisión de la directora D.<sup>a</sup> Carmen Navarro y del resto de coautores, las respuestas a los revisores.

## 3.2. ARTÍCULO 2

### **Referencia**

Andreu-Reinón ME, Huerta JM, Gavrilá D, Amiano P, Mar J, Tainta M, Ardanaz E, Larumbe R, Navarro C, Colorado-Yohar SM, Navarro-Mateu F, Chirlaque MD. Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(2):543-555. doi: 10.3233/JAD-200774. PMID: 33016917.

### **Información de la revista y criterios de calidad**

*Nombre y abreviatura de la revista:*

- Nombre: *Journal of Alzheimer's Disease*
- Abreviatura JCR: *J. ALZHEIMERS DISEASE*

*Factor de impacto JCR 2020:* 4,472.

*Área temática JCR:* "Neurosciences".

*Posición y cuartil JCR 2019:* 94/273. Q2.

### **Fecha de envío. Fecha de aceptación**

El manuscrito fue recibido el 20 de abril de 2020. Fue aceptado el 20 de agosto de 2020 y publicado online el 10 de noviembre de 2020.

### **Contribución de la doctoranda al trabajo**

La doctoranda lideró la elaboración del manuscrito. Las tareas específicas que desarrolló fueron las enumeradas a continuación:

Realizó una revisión bibliográfica para actualizar la información disponible sobre el tema a estudio, así como para poder elaborar la discusión de los resultados.

Participó en el análisis estadístico de incidencia, estimando las tasas de demencia brutas y ajustadas, incidencia acumulada y análisis multivariante para identificar posibles factores asociados a demencia. El análisis estadístico fue diseñado por el director de Tesis D. José María Huerta. Este trabajo fue supervisado por los directores de Tesis.

Redactó el borrador inicial del manuscrito junto al director de Tesis Doctoral D. José María Huerta, que tras la supervisión por la codirectora D.<sup>a</sup> Carmen Navarro y la revisión por el resto de los coautores fue enviado para publicar en la revista *Journal of Alzheimer's Disease*.

Redactó de forma conjunta con el director D. José María Huerta y bajo la supervisión de la directora D.<sup>a</sup> Carmen Navarro y del resto de coautores, las respuestas a los revisores.

### 3.3. ARTÍCULO 3

#### **Referencia**

Andreu-Reinón, M.E.; Chirlaque, M.D.; Gavrila, D.; Amiano, P.; Mar, J.; Tainta, M.; Ardanaz, E.; Larumbe, R.; Colorado-Yohar, S.M.; Navarro-Mateu, F.; Navarro, C.; Huerta, J.M. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients* 2021, 13 (2), 700. <https://doi.org/10.3390/nu13020700>. PMID: 33671575.

#### **Información de la revista y criterios de calidad**

*Nombre y abreviatura de la revista:*

- Nombre: *Nutrients*
- Abreviatura JCR: *NUTRIENTS*

*Factor de impacto JCR 2020:* 5,717.

*Área temática JCR:* "Nutrition & Dietetics".

*Posición y cuartil JCR 2020:* 17/89. Q1.

#### **Fecha de envío. Fecha de aceptación**

El manuscrito fue recibido el 11 de enero de 2021. Fue revisado el 12 de febrero de 2021. Fue aceptado el 18 de febrero de 2021 y publicado online el 22 de febrero de 2021.

#### **Contribución de la doctoranda al trabajo**

La doctoranda lideró la elaboración del manuscrito. Las tareas específicas que desarrolló fueron las enumeradas a continuación:

Realizó una revisión bibliográfica para actualizar la información disponible sobre la relación entre Dieta Mediterránea (DM) y demencia para poder redactar la introducción, diseñar el análisis y los resultados obtenidos.

Participó en el análisis de la relación entre DM y demencia, adquiriendo los conocimientos específicos necesarios para comprender y aplicar las distintas técnicas estadísticas empleadas. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la cohorte. Se estimaron *hazard ratio* (HR) de demencia y subtipos utilizando tanto categorías del score de DM como la variable continua mediante modelos de Cox estratificados por centro y edad y ajustados por diversas covariables. Además, se analizaron efectos dependientes del tiempo mediante modelos flexibles de Royston-Parmar (RP).

Redactó el borrador inicial del manuscrito junto al director de Tesis D. José María Huerta, que tras la supervisión por la codirectora D.<sup>a</sup> Carmen Navarro y la revisión por el resto de los coautores fue enviado para publicar en la revista *Nutrients*.

Envío el manuscrito a la revista *Nutrients*. Redactó de forma conjunta con el director José María Huerta y bajo la supervisión de la directora de Tesis Carmen Navarro y del resto de coautores, las respuestas a los revisores.



# INTRODUCCIÓN

## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1. MARCO GENERAL:

La demencia es un importante problema de salud pública al tratarse de una enfermedad crónica, incapacitante y sin tratamiento efectivo hasta el momento. Afecta en la actualidad a 50 millones de personas en el mundo (1), con 10 millones de casos nuevos cada año y se espera que estas cifras se tripliquen para mediados del siglo XXI (1).

Se trata de una patología asociada a la edad y es importante destacar que en la actualidad el 12,2% de la población mundial es mayor de 60 años (900 millones de personas) (2). Además, se prevé que este porcentaje se incrementará en las próximas décadas llegando hasta el 21,4% en el año 2050 y hasta el 28,2% en el año 2100 (3).

La demencia implica un importante gasto económico; solo en Estados Unidos supone un coste de alrededor de 800.000 millones de dólares (4). Además, constituye la segunda causa de discapacidad en personas de 70 años o más y la séptima causa de muerte (4). Esta enfermedad tiene un indudable impacto económico, social y familiar (4).

Al no disponer de tratamientos curativos (1), resulta fundamental la identificación de factores de riesgo y factores protectores para poder desarrollar medidas preventivas con el objetivo de intentar reducir o frenar el inicio o la progresión de la enfermedad (1).

Por todo ello, la OMS ha desarrollado un *Plan de Acción Global de Salud Pública en Respuesta a la Demencia 2017-2025* que consta de 7 áreas estratégicas que son las siguientes (5):

- La demencia como prioridad en salud pública.
- Concienciación y cercanía a la demencia.
- Reducción del riesgo de demencia.
- Diagnóstico, tratamiento, cuidados y apoyo a la demencia.
- Apoyo a los cuidadores.
- Sistemas de información para la demencia.
- Investigación e innovación en demencia.

Según datos de un informe mundial sobre enfermedad de Alzheimer (EA) de publicado en 2015 (2), se estima que la prevalencia de demencia en Europa es de un 5,9% siendo mayor en Europa occidental, llegando a un 6,8%.

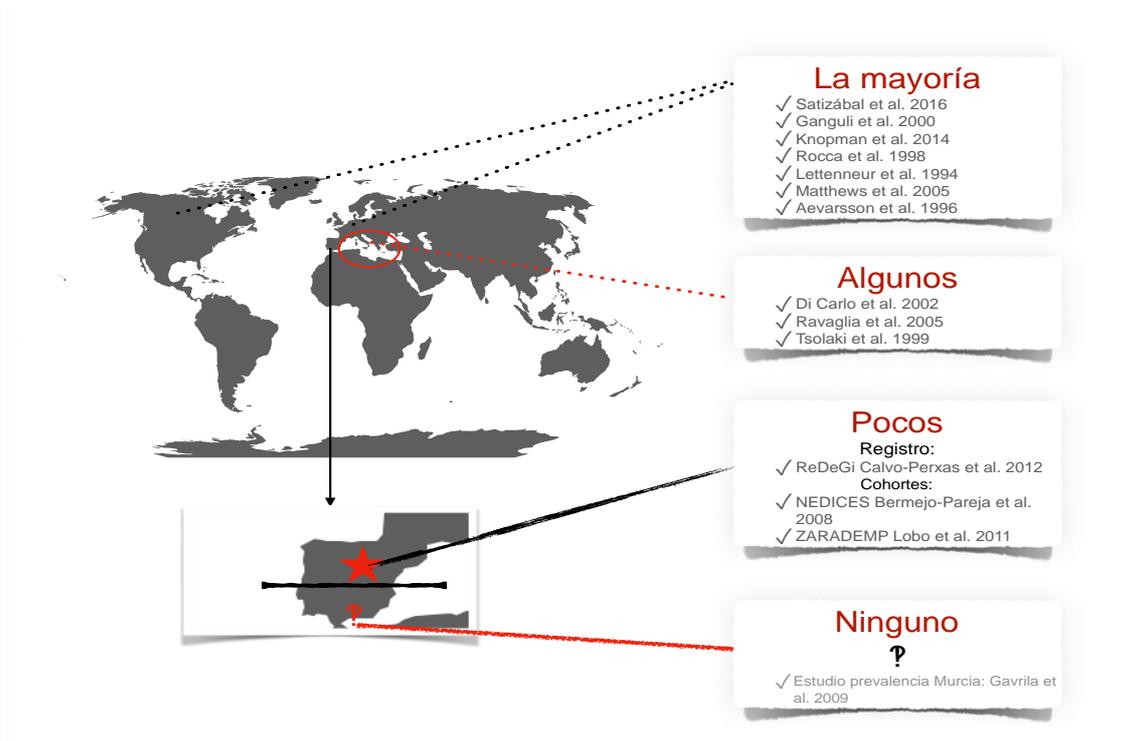
Un meta-análisis reciente (6) estima la prevalencia global de demencia en personas de 65 años y más en un 12,4% (intervalo de confianza [IC] 95% 7,6-17,2), y, excluyendo a personas institucionalizadas, desciende al 9,3% (IC 95% 6,5-12) mientras que la prevalencia ajustada por edad y sexo es de un 7,1%. Un estudio previo con datos del consorcio *Eurodem*, publicado en 2000, que incluía datos de estudios poblacionales europeos, estimaba la prevalencia ajustada por edad y sexo para demencia en un 6,4% y para la EA en un 4,4% (7).

Respecto a los datos de incidencia, en el informe mundial sobre EA de 2015 se publicó un meta-análisis con datos mundiales de incidencia (2). La tasa de incidencia mundial de demencia ajustada a la población europea estándar en personas de 60 años y más fue de 17,3 por 1.000 personas-año (p-a), con tasas

por grupos de edad que oscilaron desde 3,4 en el grupo de edad de 60-64 años hasta 104,8 en el grupo de 90 años y más. En el caso de Europa, la tasa de incidencia en personas de 60 años y más fue de 17,29 por 1.000 p-a, con tasas específicas por grupos de edad que oscilaron entre 3,1 en el grupo de 60-64 años hasta 122,4 en el grupo de 90 años y más). En dicho informe indican que es necesario proporcionar datos actualizados de incidencia de demencia en regiones en las que los datos son limitados.

En España las estimaciones de incidencia de demencia son limitadas y heterogéneas entre los diferentes estudios publicados hasta el momento, oscilando desde 7,6 a 13,1 por 1.000 p-a a los 75-80 años hasta 12,6 a 25,4 por 1.000 p-a en el grupo de 80-85 años (8–10). Los datos proceden de un registro de demencia (Registro de Demencias de Girona, ReDeGi) y de dos cohortes (NEDICES- *Neurological Disorders in Central Spain*- y ZARADEMP -ZARAGOZA *DEMENTIA DEPRESSION PROJECT*) limitadas al centro y noreste del país, no disponiendo de información del resto de áreas geográficas.

La figura 1 muestra la evidencia científica disponible sobre tasas de incidencia (TI) de demencia. Como se puede apreciar, la mayor parte de estudios proceden de Estados Unidos y Europa. La evidencia es, sin embargo, más escasa en países de la cuenca mediterránea y especialmente en España disponiendo de un registro de demencia y 2 estudios de cohortes realizados, además, en la mitad norte del país.



**Figura 1.** Evidencia científica sobre incidencia de demencia en el mundo

En los últimos años se han publicado diversos trabajos que estudian las tendencias temporales de la incidencia de demencia. Los resultados obtenidos han sido heterogéneos, aunque algunos estudios sugieren una estabilización o descenso de la incidencia de demencia (11,12). Un estudio reciente que incluyó datos de 7 cohortes de Europa y Norteamérica concluyó que la incidencia de demencia ha disminuido un 13% cada década en los últimos 25 años y que algunos factores clave implicados pueden haber sido una mejoría en educación sobre estilos de vida así como un mejor tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (13).

## 4.2. DEMENCIA

### 4.2.1. DEFINICIÓN, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y SUBTIPOS

La demencia es un término sindrómico que engloba diferentes enfermedades que se caracterizan por un deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas (atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, praxias y cognición social) que puede asociar trastornos de conducta, de intensidad suficiente como para afectar a la capacidad del individuo para desarrollar actividades habituales de la vida diaria (5,14). Las enfermedades neurodegenerativas constituyen la causa más frecuente de demencia (15). La EA es el subtipo más frecuente de demencia (60-70% de los casos). Otros tipos son la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy o la demencia frontotemporal (4).

En el proceso diagnóstico de la demencia la historia clínica es el componente más relevante. Es importante recoger la información clínica tanto a través del propio paciente como mediante la ayuda de una persona que conozca bien al paciente y que proporcione información fiable (16). La historia clínica de demencia debe incluir información sobre alteración en las actividades de la vida diaria, síntomas de inicio, así como instauración, progresión y duración de estos. Además, habrá que recoger antecedentes familiares, antecedentes personales médicos (como por ejemplo factores de riesgo cardiovascular, antecedente de traumatismo craneal, etc.). Además, se deberá detallar el tratamiento crónico y la historia neuropsiquiátrica (antecedente de depresión que puede simular una demencia y ser un factor de riesgo) (15).

Además de la historia clínica es importante realizar una exploración neurológica completa y una evaluación cognitiva mediante pruebas de cribado neuropsicológico y en la medida en que sea posible una evaluación neuropsicológica detallada (15,16).

Hay ciertas pruebas complementarias que podrán ser de utilidad como la realización de una analítica de sangre para descartar potenciales causas reversibles de deterioro cognitivo, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) en ciertos casos como cáncer o sospecha de infección y pruebas de neuroimagen como la TC (tomografía computarizada) o la RM (resonancia magnética) cerebral (15,16).

El diagnóstico de la demencia se establece mediante criterios clínicos (17); los más utilizados son los de la clasificación “Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales” (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM*), cuya versión más reciente es la 5ª. En dicha edición ha cambiado la terminología refiriéndose a la demencia como “trastorno neurocognitivo mayor”.

El diagnóstico de demencia (o trastorno neurocognitivo mayor) se realiza en dos pasos: en primer lugar, se lleva a cabo el diagnóstico sindrómico; en segundo lugar, se realiza el diagnóstico etiológico estableciendo el subtipo de demencia.

Además de los criterios de la DSM para los diferentes subtipos de demencia, hay criterios específicos para algunos subtipos como por ejemplo los criterios de NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke [NINCDS] and the Alzheimer’s Disease*

*and Related Disorders Association [ADRDA])* para el diagnóstico de EA (18) o NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke [NINDS] and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences [AIREN]*) para el diagnóstico de demencia de etiología vascular (19).

Para realizar el diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor según la DSM-5 se requiere que se cumplan los siguientes criterios (20):

- 1) Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de desempeño en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción motora, cognición social), fundamentada en:
- 2) Preocupación del individuo, de un informador o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas.
- 3) Empeoramiento en el rendimiento neuropsicológico, preferiblemente documentado mediante test neuropsicológicos o evaluación clínica cuantificada.

Los déficits cognitivos **interfieren** con la independencia en las actividades de la vida diaria (como mínimo, requieren asistencia en actividades complejas instrumentales como pagar recibos o manejo de medicación).

Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (por ejemplo, depresión mayor o esquizofrenia).

Especificar:

- Sin alteración conductual: el déficit cognitivo no asocia trastorno del comportamiento significativo.
- Con alteración conductual (especificar alteración): el déficit cognitivo se acompaña de trastorno del comportamiento significativo (por ejemplo, síntomas psicóticos, trastorno del ánimo, agitación, apatía u otros).

**Tabla 1.** Criterios para el diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor  
*\*Tabla de elaboración propia basada en criterios de la DSM-5*

Hay diferentes subtipos de demencia. La clasificación DSM-5 incluye los que siguen a continuación (20):

- EA
- Degeneración lobar frontotemporal
- Infección por VIH
- Enfermedad de Huntington
- Demencia con cuerpos de Lewy
- Enfermedad de Parkinson
- Enfermedad por priones
- Abuso de sustancias y/o medicación
- Daño cerebral traumático
- Patología cerebrovascular
- Otra patología médica
- Múltiples etiologías
- No especificada

**Tabla 2.** Subtipos de demencia  
*\*tabla de elaboración propia basada en criterios de la DSM-5*

## 1) ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

Se trata del subtipo de demencia más frecuente, constituyendo entre el 60-70% de todos los casos de demencia (5). Es una enfermedad con inicio insidioso y progresión gradual de los déficits cognitivos, con declinar progresivo sin estabilizaciones. El 70% de los casos tienen una presentación amnésica típica. En estos casos, el síntoma inicial predominante es la alteración de la memoria y el aprendizaje, con una disfunción de la memoria episódica con dificultad para adquirir y recordar información nueva (21). El restante 30% de los casos presenta otros fenotipos.

El diagnóstico es eminentemente clínico. Aunque se han desarrollado biomarcadores, su disponibilidad en la práctica clínica es variable, por lo que no todos ellos son utilizados de rutina (17). Algunos de estos marcadores son los siguientes (21):

- 1) Apo $\xi$ 4 (variante  $\xi$ 4 de la apolipoproteína E): se trata de un factor de riesgo, pero no un marcador diagnóstico.
- 2) Biomarcadores en fluidos corporales: análisis de LCR: en personas con EA se aprecia descenso de amiloide- $\beta$ <sub>42</sub> y aumento de proteína tau total y proteína tau fosforilada.
- 3) Biomarcadores de imagen: en este grupo hay 2 tipos de pruebas de imagen.
  - Topográficos:
    - RM: es fundamental en el diagnóstico de demencia. En el caso de la EA es la prueba de elección, mostrando atrofia temporal medial, de hipocampos, córtex entorrinal y córtex posterior. Además, permite excluir otras patologías y aportar datos de apoyo al diagnóstico.

- PET (tomografía por emisión de positrones) con  $^{18}\text{F}$ FDG (18-fluorodesoxiglucosa): en esta prueba de imagen se observa hipometabolismo de la glucosa en relación con lesión neuronal. Ayuda a excluir patología neurodegenerativa cuando es normal. En el caso de la EA, se aprecia hipometabolismo en cíngulo posterior y tédmporo-parietal posterior.
- SPECT cerebral (tomografía por emisi3n de fot3n 3nico): es menos 3til que el PET en la EA.
- Patofisiol3gicos:
  - A $\beta$ -PET (tomograf3a por emisi3n de positrones con beta amiloide): demuestra dep3sitos de amiloide en el cerebro. Es 3til, sobre todo, para descartar EA, dado que con la edad pueden aparecer dep3sitos de amiloide en personas cognitivamente normales.
  - PET-tau: en fase de desarrollo.

## 2) Demencia con cuerpos de Lewy:

Esta enfermedad, cuyos s3ntomas iniciales son la alteraci3n en la atenci3n y funci3n ejecutiva, presenta inicio insidioso y empeoramiento progresivo. Para su diagn3stico los criterios DSM-5 exigen la presencia de caracter3sticas “core” y caracter3sticas “sugestivas” (14,17):

- Caracter3sticas “core”:
  - Cognici3n fluctuante con variaciones en nivel de alerta y atenci3n.
  - Alucinaciones visuales complejas.
  - Parkinsonismo.
- Caracter3sticas “sugestivas”:

- Trastorno del sueño REM.
- Sensibilidad a neurolépticos.

Hay marcadores de neuroimagen como el SPECT o el PET en los que puede observarse hipocaptación del transportador de dopamina estriatal, hipocaptación generalizada en el SPECT o el PET de perfusión o reducción de la actividad occipital en un escáner metabólico. Otra prueba que puede ser de utilidad es la escintigrafía miocárdica con yodo-123-metayodobenzilguanidina ( $I^{123}$ -MIBG) en la que se puede apreciar hipocaptación que sugiere denervación simpática. En el TC o RM cerebral se aprecia preservación de las estructuras temporales mediales (17).

### **3) Degeneración lobar frontotemporal:**

Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos neurocognitivos que se caracterizan por presentar atrofia del lóbulo frontal y/o temporal, que engloban diferentes variantes con síntomas de inicio insidioso y empeoramiento progresivo que afectan a la conducta, personalidad y/o al lenguaje (14,17). La mayor parte de los pacientes presentan uno de los tres fenotipos más frecuentes: la variante conductual, demencia semántica o afasia primaria progresiva agramatical (14).

En el caso de la variante conductual predominan síntomas conductuales sin afectación importante del aprendizaje o la memoria. Aparecen síntomas como desinhibición, apatía, pérdida de empatía, conductas perseverativas, compulsivas, rituales o estereotipias, hiperoralidad y cambios dietéticos. Para su diagnóstico se requiere la presencia de al menos 3 de estos síntomas.

En el caso de la variante del lenguaje se denomina afasia primaria progresiva y hay tres subtipos: semántica, agramatical y logopénica.

Para su diagnóstico hay diferentes marcadores como las pruebas de neuroimagen. En los casos familiares hay diversas mutaciones genéticas que han sido identificadas.

Además, puede presentar solapamiento clínico-patológico con otras entidades como la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración córtico-basal o la enfermedad de motoneurona (17).

#### **4) Trastorno neurocognitivo cerebrovascular:**

El concepto es amplio incluyendo diferentes cuadros clínicos de diferentes etiologías, que engloban tanto lesiones isquémicas como hemorrágicas, así como patología de pequeño vaso. Las pruebas de neuroimagen juegan un papel esencial como evidencia de apoyo diagnóstico (14,17).

Hay diferentes subtipos entre los que se encuentran el deterioro cognitivo vascular por patología de gran vaso, el deterioro cognitivo vascular por patología de pequeño vaso, el deterioro cognitivo vascular multiinfarto, enfermedad isquémica vascular subcortical y demencia o demencia por infarto estratégico (14).

Aunque ciertos factores de riesgo vascular pueden sugerir la sospecha no son criterios diagnósticos.

No hay otros biomarcadores disponibles salvo las pruebas de neuroimagen (TC o RM) (17).

### **5) Otros subtipos:**

Además de los subtipos más frecuentes especificados hay otros tipos de demencia como la enfermedad de Huntington, la patología por priones, la infección por VIH, daño cerebral traumático, abuso de sustancias e incluso múltiples etiologías (como por ejemplo por la coexistencia de EA con patología cerebrovascular).

#### 4.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA

##### **Incidencia de demencia**

Uno de los principales objetivos de la epidemiología es el estudio de la historia natural de una determinada enfermedad. En este sentido, la información obtenida en los estudios epidemiológicos puede ayudar a identificar posibles factores causales. Además, la identificación de factores de riesgo o factores protectores potenciales puede ser útil para el desarrollo de medidas preventivas.

De igual modo, la investigación epidemiológica permite la obtención de una estimación válida y precisa del efecto de un factor causal en la aparición de una enfermedad. Para ello es necesario medir la frecuencia de aparición de la enfermedad así como la exposición a dicho factor causal putativo (22).

La incidencia de una enfermedad es una medida de frecuencia que tiene en cuenta el tiempo e identifica los casos nuevos que se producen en una determinada población, a riesgo de enfermar, en un periodo de tiempo definido.

Hay dos tipos de medidas de incidencia: la incidencia acumulada (o proporción de incidencia) y la tasa de incidencia.

La incidencia acumulada identifica la proporción de una determinada población que ha enfermado en un periodo de tiempo dado. Tiene en cuenta la población que había en riesgo de enfermar al inicio de dicho periodo. No permite entradas y salidas en dicha población; así pues, se calcula sobre una población "fija". Mide el riesgo promedio de padecer la enfermedad.

La tasa de incidencia (TI), también denominada densidad de incidencia, identifica el número de casos nuevos por cada unidad persona-tiempo (suma de

los periodos de tiempo en los que cada individuo de la población está en riesgo de sufrir la enfermedad) (22).

### **Registros de demencia**

Los registros de base poblacional son una herramienta fundamental en vigilancia epidemiológica. El objetivo de la vigilancia epidemiológica es monitorizar la aparición en el tiempo de una determinada enfermedad en una población concreta. Así pues, los registros de enfermedades son sistemas de información en los que se recogen, acumulan, analizan e interpretan datos sobre todas las personas diagnosticadas de una enfermedad concreta en un área geográficamente delimitada. Tienen la ventaja de ser representativos de la población general y además son exhaustivos, al disponer de información detallada de todos los casos incidentes. Por tanto, por diseño, son los sistemas de información adecuados para medir incidencia. Así, su principal objetivo es medir las TI por sexo, edad y ámbito geográfico, así como las tendencias temporales. Pueden realizar seguimiento a largo plazo de los casos registrados y medir la supervivencia poblacional. Sirven igualmente para la investigación epidemiológica, tanto para estudios de casos y controles como de cohortes y proporcionan indicadores para la planificación y evaluación de actividades de prevención y control. Algunos ejemplos son los registros de cáncer (23,24).

Sin embargo, hay carencia de registros de muchas enfermedades. En el caso de la demencia existen pocos registros a nivel mundial. Algunos ejemplos los encontramos en Estados Unidos: el *New York State Alzheimer's Disease and Other Dementias Registry* (25), el *South Carolina Alzheimer's Disease Registry*

(26,27). También hay algún ejemplo aislado en Europa, como el *Swedish Dementia Registry* (28). En España existe un registro, el ReDeGi (29).

Dada la ausencia de registros de demencia en nuestro país, a excepción del ReDeGi, y la escasez de estudios de cohortes a nivel nacional, la posibilidad de utilizar una cohorte para proporcionar datos epidemiológicos de demencia en regiones diferentes es una importante contribución al conocimiento de la epidemiología de la demencia en nuestro país. En este sentido, la cohorte EPIC ofrece una gran muestra y largo de tiempo de seguimiento y su potencial puede ser utilizado para el estudio de demencia.

#### 4.2.3. ETIOPATOGENIA: FACTORES DE RIESGO, FACTORES PROTECTORES

Los factores de riesgo de la demencia se pueden clasificar como no modificables o modificables. Entre los primeros se encuentra la edad, ciertos polimorfismos genéticos, el género, la etnia e historia familiar. El factor de riesgo más importante para la demencia es la edad, aunque aquella no constituye una consecuencia inevitable del envejecimiento. Además, las mujeres parecen desarrollar demencia con más frecuencia que los hombres (1).

Otras condiciones que se han asociado con aumento del riesgo de demencia son los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes, la dislipemia o la obesidad o aquellos relacionados con los estilos de vida como son la inactividad física, el tabaquismo, el consumo de alcohol o dietas poco saludables (1,30).

Estos factores son potencialmente modificables, por lo que se podría prevenir parcialmente la demencia actuando sobre los mismos (1). Según un informe reciente de *the Lancet Commission*, se podrían prevenir o retrasar hasta un 40% de los casos de demencia modificando 12 factores de riesgo (bajo nivel educativo, hipoacusia, aislamiento social, depresión, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, traumatismos craneales y polución) (31). De hecho, la OMS ha desarrollado una *Guía para la Reducción del Riesgo de Demencia* con recomendaciones de actuación sobre aquellos factores de riesgo modificables, así como la calidad de la evidencia que avala las mismas.

Entre estas se incluyen recomendaciones con respecto a la dieta; en cuanto a la Dieta Mediterránea (DM) indican que se puede recomendar a adultos con cognición normal o deterioro cognitivo leve (DCL) para reducir el riesgo de deterioro cognitivo o demencia; la calidad de la evidencia es moderada y la fuerza de la recomendación condicional, lo que implica que se debe individualizar la recomendación y que puede haber diferentes opciones (1).

Otros posibles factores de riesgo son la depresión, el bajo nivel educativo, el aislamiento social y la inactividad cognitiva (1).

Entre los factores que se han demostrado protectores frente a la demencia se encuentran la práctica de actividad física, la reserva cognitiva y el mantenimiento de una dieta sana equilibrada (1,30).

#### 4.2.4. HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA.

Típicamente la función cognitiva declina con la edad. Se trata de un proceso dinámico en el que hay un continuum que va desde el envejecimiento normal hasta el DCL y la demencia.

El proceso patológico que conduce a la demencia puede comenzar décadas antes de la aparición de los primeros síntomas existiendo fases preclínicas de la enfermedad en las cuales se observa alteración de biomarcadores sin síntomas. Esto es bien conocido en el caso de la EA donde se ha evidenciado que en casos con herencia autosómica dominante, se puede evidenciar descenso de amiloide- $\beta_{42}$  en LCR más de 20 años antes del inicio de síntomas (15).

El DCL es el estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. En este caso el deterioro cognitivo es mayor de lo esperado para la edad pero no interfiere con la actividad habitual (15). Constituye un factor de riesgo de demencia, ya que las personas con DCL tienen un 10-15% de riesgo anual de conversión a demencia, frente a un 1-2% de riesgo anual en la población general. Además, la prevalencia de DCL en personas entre 70-89 años está en torno al 16% (15).

Sin embargo, también hay una proporción de personas con DCL que revierten a la normalidad.

El DCL incluye un grupo heterogéneo de etiologías tanto degenerativas como no neurodegenerativas. Se puede clasificar como amnésico (cuando hay una afectación exclusiva de la memoria) o no amnésico (cuando la afectación es

de otros dominios cognitivos) y este a su vez en monodominio o multidominio según si hay una o más funciones cognitivas afectadas (21).

La historia natural de la EA, la demencia más frecuente, consta de una fase preclínica en la que los individuos tienen cognición normal y que se prolonga durante años y una fase sintomática en la que aparecen los síntomas cognitivos. Esta fase sintomática se presenta en tres etapas. La primera de ellas o de deterioro cognitivo subjetivo se caracteriza por una autopercepción de pérdida de rendimiento cognitivo previo, pero con pruebas neuropsicológicas dentro de la normalidad. La segunda fase o de DCL debido a EA es objetivable en pruebas neuropsicológicas. En esta fase los individuos aún mantienen independencia funcional. Hay que tener en cuenta que el DCL no evoluciona necesariamente a demencia y que el diagnóstico de DCL debido a EA (también conocida como EA prodrómica) requiere la confirmación con biomarcadores.

Hay biomarcadores que predicen el riesgo de conversión de DCL a demencia. Entre ellos se encuentran el hallazgo de atrofia hipocampal en la RM, descenso de amiloide- $\beta_{42}$  y aumento de proteína tau total y fosforilada en LCR, la presencia del alelo apo $\epsilon_4$  o el depósito de amiloide en el A $\beta$ -PET (15).

Además, el subtipo de DCL puede predecir el riesgo a uno u otro subtipo de demencia. El deterioro cognitivo amnésico suele progresar a EA. Sin embargo, el deterioro cognitivo no amnésico en el que se afectan dominios diferentes de la memoria es un factor de riesgo de otros tipos de demencia (15).

Cuando ya está establecida la demencia, se utilizan escalas que pueden ser útiles para determinar la gravedad de esta. Algunos ejemplos son la Escala de

Deterioro Global (*Global Deterioration Scale de Reisberg, GDS*) o la Clasificación Clínica de la Demencia (*Clinical Dementia Rating de Hughes, CDR*) (21).

Los tratamientos existentes para la demencia hoy en día son únicamente sintomáticos (1). No se dispone de tratamientos curativos o modificadores de la enfermedad. Los tratamientos para los diferentes subtipos de demencia tienen similitudes y también ciertas características diferenciales dependiendo de la etiología subyacente.

En el caso de la EA, el subtipo más frecuente, los tratamientos farmacológicos sintomáticos disponibles son los anticolinesterásicos (Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina) que producen mejoría sintomática en cognición, síntomas conductuales y actividades de la vida diaria y la Memantina que también ha demostrado mejoría en cognición, actividades de la vida diaria, conducta y estado global (16,21).

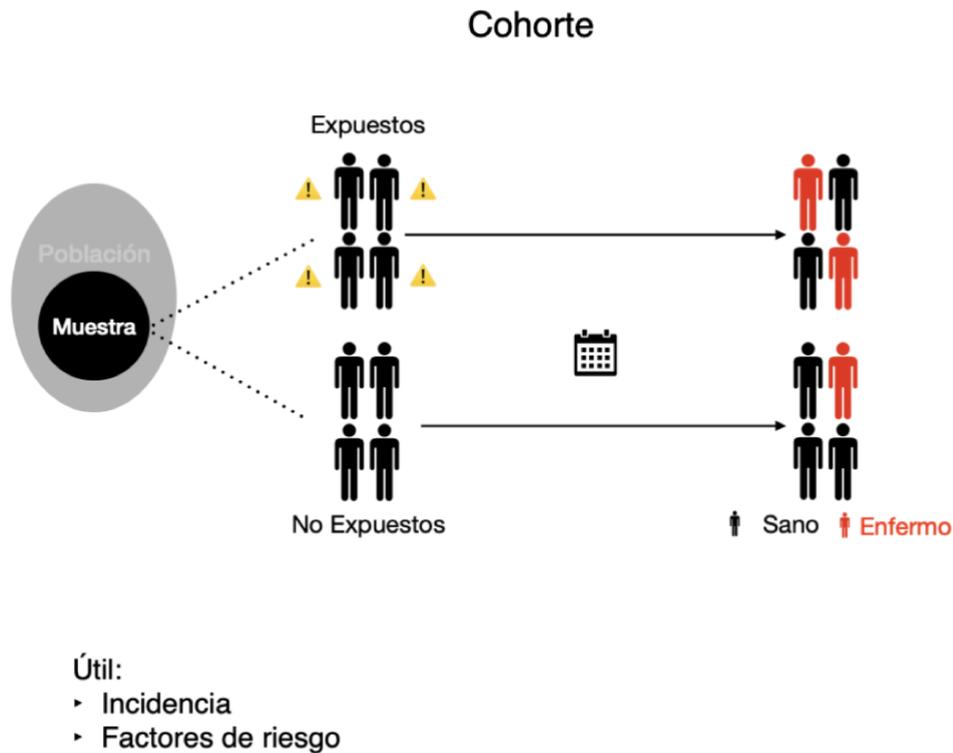
Además, pueden aparecer otros síntomas neuropsiquiátricos como apatía, agitación o agresividad, ansiedad, insomnio o depresión, que requerirán tratamientos específicos para cada síntoma en concreto. Otros aspectos del tratamiento incluyen la estimulación cognitiva (21).

## 4.3. ESTUDIOS DE COHORTES: EL ESTUDIO EPIC

### 4.3.1. EL ESTUDIO EPIC: DEFINICIÓN, HISTORIA Y OBJETIVOS

Los estudios de cohortes son diseños epidemiológicos observacionales, analíticos y longitudinales en los que el investigador selecciona dos o más grupos de personas libres de la enfermedad en estudio que se diferencian por la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor potencial causante de dicha enfermedad (32). Habitualmente cuando hay dos grupos de personas (dos cohortes) en un estudio, una se designa la cohorte expuesta y la otra cohorte no expuesta a un determinado factor potencialmente causal de una enfermedad (32).

El objetivo de estos estudios es detectar, medir y comparar entre diferentes grupos la aparición de una determinada enfermedad a lo largo de un determinado tiempo de observación (33). La característica fundamental de los estudios de cohortes es el seguimiento a lo largo del tiempo (33). Este seguimiento permite estimar la frecuencia de la enfermedad y el ritmo de aparición de esta.



**Figura 2.** Esquema de un estudio de cohortes

En los estudios de cohortes se clasifica a los sujetos en función de la exposición o no exposición a diferentes factores. Los participantes de la cohorte son población sana, en riesgo de poder sufrir la enfermedad a estudio. Son menos eficientes que los estudios de casos y controles al ser costosos en tiempo y económicamente además de requerir de un elevado número de participantes. Son útiles para evaluar exposiciones raras, pero no para evaluar enfermedades raras o con largos periodos de latencia. No obstante, en los estudios de cohortes los sesgos son infrecuentes, aunque sí puede haber pérdidas en el seguimiento, y ofrecen información prospectiva. Pueden evaluar varios efectos derivados de una exposición. Permiten medir la incidencia de la enfermedad en personas expuestas y en no expuestas, así como calcular el riesgo relativo. También

permiten plantear hipótesis de causalidad y estudiar la historia natural de una enfermedad.

Por todas estas características los diseños de cohortes son más apropiados para el estudio etiológico que los estudios de casos y controles dado que las estimaciones obtenidas son de mayor validez (32).

El estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) es un estudio de cohortes multicéntrico prospectivo con más de medio millón (519.978) de participantes procedentes de 23 centros de 10 países europeos (España, Francia, Italia, Grecia, Alemania, Holanda, Dinamarca, Noruega, Suecia y Reino Unido) coordinado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS. El reclutamiento de la cohorte se llevó a cabo desde el año 1992 hasta el 2000. Los participantes en su mayoría fueron mujeres con edades comprendidas entre 30 y 70 años en el momento del reclutamiento (Figura 3) (34). Fue diseñado inicialmente para evaluar la influencia de la dieta y otros factores de estilo de vida en la aparición de cáncer (34); posteriormente se ha llevado a cabo el estudio de otras patologías como la diabetes (InterAct) (35), enfermedad cardiovascular (EPIC-Heart) (36), el ictus (37) o la enfermedad de Parkinson (NeuroEPIC4PD Study) (38).

La razón principal para poner en marcha un estudio de esta magnitud, con la participación de países del norte, centro y sur de Europa era disponer de un elevado número de participantes, que asegurase un número suficiente de casos incidentes y heterogeneidad tanto en la dieta como en variables del estilo de vida, que permitiesen encontrar asociaciones con los diferentes tipos de cáncer o, posteriormente, con otras enfermedades crónicas (39).



**Figura 3.** Países participantes en el estudio EPIC-Europa

El estudio EPIC fue diseñado en los años 1990 motivado por el interés creciente sobre la relación entre la incidencia de cáncer y la nutrición en las dos décadas previas. Este interés surgió de la observación de diferencias en la incidencia de diferentes tipos de cáncer en diferentes áreas geográficas a nivel mundial que hizo pensar en que la dieta y los estilos de vida podrían ser responsables de estas variaciones. Hasta ese momento había información epidemiológica y biológica que sugería que podía haber una relación entre la dieta y la aparición del cáncer. Sin embargo, dicha asociación no estaba del todo clara. La misión del estudio EPIC fue ayudar a esclarecer la relación entre dieta y cáncer aportando información epidemiológica y biológica (39).

El motivo por el que la relación entre la dieta y el cáncer no había sido bien dilucidada hasta dicho momento se debía a la dificultad para realizar una correcta evaluación de esta. La posibilidad de detectar una asociación entre una exposición y el riesgo de una enfermedad depende de la fuerza de la asociación (efecto) y de la precisión de medida de la exposición en relación con la variabilidad de esta en la población de estudio (razón entre variabilidad por error de medida y variabilidad real en dicha población). EPIC se diseñó con el objetivo de disminuir dicha razón de variabilidad. En primer lugar, disminuyendo el numerador mediante mejores cuestionarios o múltiples medidas de dieta (medidas repetidas, combinación de varios métodos de recogida, uso de biomarcadores). En segundo lugar, aumentando el denominador de la razón, llevando a cabo estudios en poblaciones con hábitos dietéticos heterogéneos y con variación en la incidencia de la enfermedad en estudio, en este caso el cáncer (39).

Por ello se eligió un diseño multicéntrico en el que los centros se seleccionaron teniendo en cuenta la heterogeneidad geográfica y de estilos de vida y diferente incidencia de cáncer. Para ello, Europa era un entorno ideal al disponer de una dieta heterogénea que va desde la DM, la dieta centroeuropea hasta la dieta de los países nórdicos. Además, había variabilidad entre países y regiones en la incidencia de cáncer. La elección de la población a estudiar estuvo influida por las posibilidades prácticas de obtener una buena participación y garantizar un seguimiento a largo plazo (39).

La potencia para detectar asociaciones además de la variabilidad de la dieta y la variabilidad del riesgo de cáncer también depende del tamaño muestral. Por ello basándose en la incidencia de diferentes tipos de cáncer se

llegó a la conclusión de que sería suficiente con estudios nacionales de entre 35.000 y 50.000 participantes, y un total de alrededor de 400.000 participantes (39).

Un elemento central del estudio fue que incluyó la dimensión biológica mediante la obtención de muestras biológicas de los participantes con el objetivo de mejorar el abordaje que hasta dicho momento se realizaba a través de cuestionarios y mediciones antropométricas limitadas. Además, esta obtención de muestras se realizó al inicio del estudio para ser analizadas a lo largo del tiempo, con el objetivo de entender la etiología y mecanismos de carcinogénesis, siendo para esto necesario realizar los análisis antes de que suceda la enfermedad. Con este pensamiento, el diseño óptimo para realizar este abordaje epidemiológico, bioquímico y molecular sería un estudio de cohortes (39).

#### 4.3.2. LA COHORTE EPIC-ESPAÑA

La cohorte EPIC-España consta de 41.437 participantes voluntarios sanos (donantes de sangre, empleados de compañías privadas, funcionarios y población general) procedentes de cinco regiones (Asturias, Guipúzcoa, Navarra, Granada y Murcia) (40).

Los participantes del estudio fueron reclutados entre 1992 y 1996 y seguidos en el tiempo durante más de 20 años. Los criterios de inclusión establecían que los participantes debían ser capaces física y mentalmente de participar en el estudio y tener entre 30 y 70 años. Se excluyeron mujeres embarazadas o lactantes y personas con enfermedades físicas o mentales incapacitantes en el momento de la entrevista (40,41).

Los participantes fueron invitados por carta o teléfono a participar, se les dio una cita para acudir a alguno de los centros EPIC para completar los cuestionarios, obtener medidas antropométricas y muestras sanguíneas. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. En dicho consentimiento se les comunicó que la información era confidencial y que solo se utilizaría para los fines previstos.

Al reclutamiento se obtuvo información sobre dieta, sociodemografía, estilos de vida y salud mediante cuestionarios. También se obtuvieron una muestra sanguínea y medidas antropométricas (40).

La recogida de información de dieta en España se realizó mediante el método de historia de dieta (de más de 600 ítems) administrada mediante entrevista personal e informatizada directamente mediante un programa

diseñado para tal efecto (NUTRIDIET). Los cuestionarios sobre estilos de vida también se realizaron mediante entrevista personal.

En cuanto al seguimiento, al igual que en el resto de los centros participantes, en España se identificaron los casos de cáncer, los fallecidos y se actualizó el estado vital. La identificación de los casos de cáncer se llevó a cabo mediante los registros de cáncer de base poblacional mientras que la fecha y causa de muerte se obtuvieron a través de los registros nacionales de mortalidad, mediante un convenio con el INE. Además, a los 3 años del reclutamiento el 96% de la cohorte fue re-contactada para recabar información sobre algunos cambios en los estilos de vida (40).

#### 4.3.2.1. RECOGIDA DE VARIABLES EN EL RECLUTAMIENTO

##### 4.3.2.1.1. RECOGIDA DE INFORMACIÓN DIETÉTICA

Hay diferentes métodos para evaluar la dieta, cada uno con sus ventajas en inconvenientes. Entre ellos la historia de dieta es el método más apropiado para EPIC ya que en estudios etiológicos es necesario evaluar la ingesta de un individuo a lo largo del tiempo y no solo en un momento concreto. Además, para calcular de forma más exacta la ingesta calórica es necesario disponer de información lo más precisa y detallada posible.

La historia de dieta es un instrumento poco utilizado al ser muy exigente. Es más caro y difícil de aplicar que otros instrumentos, ya que requiere entrevistadores entrenados y tiempo prolongado, pero proporciona información de calidad sobre la ingesta habitual del individuo, ya que cuantifica de forma precisa los alimentos, hábitos alimentarios y la ingesta real tras cocinar los alimentos. No obstante, es susceptible al sesgo de memoria (42,43). En un estudio de cohortes es muy importante que la exposición esté evaluada de la forma más minuciosa posible y la identificación de casos esté bien realizada. Por ello, la historia de dieta fue el instrumento utilizado en esta cohorte. Además, en dicho cuestionario se incluyeron platos y recetas de diferentes regiones de España para mejorar la precisión de la información recogida (40). La historia de dieta diseñada para EPIC fue la primera específica para España. En la mayor parte de estudios de cohortes que han evaluado la dieta se han utilizado los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) (44–47) al ser instrumentos más rápidos y sencillos, así como menos costosos al no requerir necesariamente entrevistadores. Sin embargo, la información que se obtiene mediante los mismos es incompleta y está sujeta a sesgos de memoria (43).

Hay diferentes instrumentos de medida que se clasifican en tres grupos según el método de obtención de la información (42). Un primer grupo de instrumentos son los cuestionarios basados en el consumo de alimentos (42,43). En dicho grupo se incluyen el recordatorio de 24 horas, el diario o registro dietético prospectivo, el CFCA semicuantitativo y la historia de dieta. Los instrumentos “*gold standard*” o patrón oro son el recuerdo de 24 horas retrospectivo y el registro de dieta prospectivo de 7 días de duración, complementados con análisis bioquímicos. En general, la historia dietética tiene mayor validez que los CFCA, pero estos son más utilizados por su sencillez (43).

Un segundo grupo de instrumentos son los marcadores bioquímicos (42,43) en sangre u otros tejidos como indicador de la ingesta de un determinado nutriente. Se pueden utilizar de forma complementaria a los cuestionarios. Sin embargo, los marcadores disponibles son escasos y no reflejan la ingesta dietética.

El tercer grupo de instrumentos son los marcadores antropométricos y de composición corporal (42,43) que resultan útiles para reflejar el balance energético. Uno de los más utilizados es el índice de masa corporal (IMC) que se calcula como peso en kilogramos dividido por altura en metros al cuadrado (índice de Quetelet) o el peso relativo (peso estandarizado por altura).

### **Consideraciones metodológicas**

En los estudios de epidemiología nutricional hay diversas fuentes de error (43).

En primer lugar, la variación de la ingesta diaria. Habitualmente la variable que se estudia en epidemiología nutricional es la ingesta a medio o largo plazo.

No obstante, los individuos cambian su dieta a diario. Además, en la dieta hay variaciones estacionales y culturales. Las variaciones individuales de la dieta pueden ser una fuente de error que se puede minimizar aumentando el número de días que se valora la dieta de un individuo o aumentando el número de individuos que se encuestan.

Otra fuente de error son los errores de medida entre los que encontramos los sesgos, que son difíciles de solventar. Por tanto, es importante ser conscientes de que pueden existir. Estos errores suponen un problema muy importante en las estimaciones de las relaciones entre dieta y enfermedad.

En estos casos se pueden producir errores en la declaración de la ingesta que implican una estimación incorrecta de la ingesta de alimentos, ya sea por exceso o defecto y que puede, como consecuencia, clasificar inadecuadamente a los participantes (48). Esta información errónea o poco válida de la dieta por la incorrecta estimación de la ingesta de energía puede distorsionar y afectar a la validez de las estimaciones de las relaciones entre dieta y enfermedad. Es más frecuente la declaración por defecto que por exceso. Es de gran relevancia identificar a los individuos que puedan haber declarado erróneamente la dieta y tener este hecho en cuenta al realizar el análisis estadístico e interpretar los resultados (48,49).

Hay varios tipos de sesgo de información (43):

- Introducido por el entrevistado al responder de forma incorrecta en el cuestionario.
- Introducido por el entrevistador al formular las preguntas que puede llevar a la respuesta no veraz del encuestado.
- Fallo de memoria del entrevistado.

Por último, también pueden existir errores del instrumento de medida como un mal diseño del instrumento de medida o una estimación incorrecta del contenido nutricional de la dieta (por ejemplo, por utilizar tablas de alimentos incorrectas o métodos analíticos no apropiados) que pueden ser una fuente de error adicional.

### **Historia de dieta en EPIC España**

La recogida de información dietética se llevó a cabo mediante un cuestionario de historia de dieta informatizado diseñado especialmente para el estudio. Dicho cuestionario se estructuró por ocasiones de ingesta incluyendo 6 ocasiones de ingesta al día que son: al levantarse, a media mañana, almuerzo, merienda, cena, antes de dormir. La ocasión de ingesta al levantarse corresponde con lo ingerido en el desayuno. En el almuerzo y cena se recogen: entrante, primer y segundo plato, acompañamientos, pan y bebida (40,41,50).

Cada individuo fue interrogado sobre el consumo habitual en el año previo a la entrevista en cada una de las ocasiones de ingesta siguiendo un día tipo de los alimentos consumidos con frecuencia al menos quincenal, salvo alimentos estacionales e hígado que se recogían si se consumían al menos una vez al mes (40,41,50).

Dicho cuestionario contiene una lista de más de 600 alimentos y bebidas y 150 recetas regionales. Las recetas recogidas durante la entrevista eran transformadas en alimentos simples (41).

Además, se utilizó un álbum de treinta y cinco fotos diseñado para el estudio para definir el tamaño de las porciones ingeridas. Dicho álbum incluye alimentos simples, platos compuestos y recipientes de bebida. Se podía elegir

entre 7 tamaños de porción: pequeño, mediano, grande, menos que pequeño, entre pequeño y mediano, entre mediano y grande y más que grande.

Los alimentos sin foto se cuantificaron según unidades, medidas caseras o fotos de otros alimentos parecidos. La cantidad ingerida en gramos (g) al día se obtuvo de la frecuencia de consumo semanal y del tamaño de cada ración dividido por siete.

Además, se recogió información sobre el tipo de aceite o grasa utilizados para cocinar o añadir a cada alimento. En el caso de fritos o cocinados en aceite se utilizó un coeficiente de absorción que se sumó como ingesta de grasas (40,41,50).

La historia de dieta incluía también preguntas sobre cambios en la dieta en el último año y el motivo de dichos cambios, la frecuencia con que comían fuera de casa y la utilización de verduras, pescado u otros platos preparados congelados (41).

Se realizó un estudio de validez y reproducibilidad de la historia de dieta diseñada para ser utilizada en EPIC-España. La historia de dieta se administró 2 veces a cada uno de los 91 participantes con un intervalo de 1 año. En este periodo, además, se realizaron 12 recuerdos de 24 horas (uno cada mes) que se utilizaron como método de referencia. Además, se obtuvieron muestras de suero y de orina.

Trascurrido el año se comparó la ingesta media de alimentos y nutrientes según la historia de dieta con la media de los doce recuerdos y se correlacionó la ingesta de la historia de dieta con parámetros bioquímicos llegando a la

conclusión de que en esta población la historia de dieta es una aceptable aproximación a la ingesta media de un día tipo del año de referencia.

Durante la fase de recogida de información se realizaron controles de calidad de los datos mediante indicadores (calorías totales/día, número de alimentos simples y complejos consumidos por ocasión de ingesta, frecuencias por ocasión de ingesta). También se recogieron parámetros como número de ítems recogido por cada entrevistador o la duración media, así como su evolución temporal (50–52).

El consumo de calorías y nutrientes se estimó mediante una tabla de composición de alimentos diseñada para la cohorte EPIC contenida en una base informatizada (53,54).

#### 4.3.2.1.2. OTRAS VARIABLES

##### **Cuestionario de estilo de vida**

Se utilizó un cuestionario para recoger información sobre hábitos de vida, nivel de estudios, historia ocupacional, actividad física laboral y deportiva, consumo de tabaco, historia reproductiva y tratamiento hormonal, antecedentes familiares de cáncer y antecedentes clínicos y quirúrgicos. Inicialmente, dicho cuestionario se entregaba por los entrevistadores a los participantes en la cita para la realización de la historia de dieta y lo devolvían relleno cuando acudían para la extracción de sangre. No obstante, debido a la cantidad de datos erróneos o falta de datos se decidió que fuera administrado también por los entrevistadores.

Esta información recogida era revisada por los coordinadores del trabajo de campo semanalmente. Fue grabada en soporte informático detectando posibles errores al analizar las variables (condiciones lógicas, límites, valores fuera de rango...). Además se realizó un estudio de validación del cuestionario de actividad física de EPIC (55).

##### **Antropometría**

En el estudio EPIC las medidas antropométricas se obtuvieron mediante un examen físico de cada uno de los participantes. No obstante, es importante tener en cuenta que no todos los estudios de cohortes realizan mediciones antropométricas, sino que utilizan datos autorreportados. Tal es el ejemplo del *Nurses' Health Study*, un estudio de cohortes de gran relevancia (56). La realización de un examen físico es más costosa en tiempo y dinero. Además,

requiere de personal entrenado y calibración de los instrumentos de medida. Sin embargo, es la única forma de obtener datos precisos.

Se obtuvieron medidas de peso, talla de pie y sentados, circunferencia de cintura y perímetro de cadera. El peso se obtuvo mediante una balanza electrónica marca TEFAL, modelo SC-3301, la talla con un tallímetro con soporte marca Añó-Sayol, modelo S1B y las circunferencias mediante una cinta métrica inelástica.

Además, en una submuestra se midió dos veces la tensión arterial con esfigmomanómetros marca BOSO *oscillometer*.

Para la toma estandarizada de medidas antropométricas se elaboró un protocolo. La báscula era calibrada cada 6 meses y se comprobaba antes de cada pesada que marcaba cero. El tallímetro debía estar erguido con la base a nivel del suelo. La circunferencia de cintura se realizaba por debajo del área costal y por encima de la cresta ilíaca, en el punto donde dicha circunferencia era menor. Las caderas, por debajo de la cresta ilíaca y por encima del ángulo que forman los músculos en su nacimiento donde dicha circunferencia era máxima (41).

### **Muestra biológica**

A cada individuo se le realizó una extracción de sangre. Se cumplimentó previamente un cuestionario donde se recogió información sobre consumo de medicamentos, vitaminas o minerales durante la semana previa. Las muestras biológicas fueron procesadas y almacenadas en contenedores de nitrógeno líquido a  $-180^{\circ}\text{C}$ . Se dispone de plasma, suero, glóbulos rojos y blancos conservados en pajuelas CBS (*criobiologic straws*) de cada participante (40).

La obtención de dichas muestras se obtuvo para realizar análisis a lo largo del seguimiento, lo cual muestra la visión global y de futuro que tenía la cohorte en el momento de su concepción.

#### 4.3.3. LA COHORTE DE DEMENCIA DE EPIC-ESPAÑA ('EPIC- SPAIN DEMENTIA COHORT STUDY')

Para la realización de esta Tesis Doctoral la población de estudio ha sido la Cohorte de demencia de EPIC-España.

Esta cohorte consta de 25.015 participantes de los tres centros de EPIC-España que disponen de datos sobre la incidencia de demencia: Guipúzcoa, Navarra y Murcia (57). Además de los criterios de inclusión y exclusión de la cohorte EPIC-España, para la constitución de esta cohorte se excluyeron los casos prevalentes de demencia al reclutamiento (población inicial, N = 25.016; exclusión de casos prevalentes de demencia: n = 1; población final: N = 25.015).

En estos centros se llevó a cabo la validación de casos incidentes de demencia acontecidos a lo largo del seguimiento de la cohorte a través de un protocolo basado en historias clínicas que ha sido diseñado específicamente para este propósito.

Los participantes de la cohorte no disponen de valoración cognitiva al reclutamiento, pero entre los criterios de inclusión de la cohorte EPIC-España se incluyó que los participantes debían de ser capaces física y mentalmente de participar en el estudio y realizaron extensos cuestionarios que requerían un importante esfuerzo cognitivo. Por este motivo, hipotetizamos que los pacientes probablemente estarían libres de demencia al inicio del estudio.

## 4.4. DIETA MEDITERRÁNEA

### 4.4.1. ESTUDIO DE LA DIETA EN EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología nutricional es una parte de la epidemiología que estudia la nutrición, proporcionando información sobre la relación entre factores dietéticos y la ocurrencia de determinadas enfermedades que puede ser de utilidad en el ámbito de la prevención (42).

La dieta es un determinante de la salud de gran importancia. Se trata de un conjunto de exposiciones correlacionadas entre sí, con algunas particularidades. En primer lugar, dado que toda la población está expuesta a un patrón dietético a lo largo del tiempo, la exposición se interpreta como una variable continua donde todos los individuos están expuestos y se divide a la población en función de la intensidad de la exposición en individuos más o menos expuestos (42). En segundo lugar, es importante tener en cuenta que la dieta varía a lo largo del tiempo. En tercer lugar, los individuos calculamos la ingesta de nutrientes que consumimos de forma indirecta a través de los alimentos que ingerimos (42). Por último, hay que tener en consideración que los alimentos están constituidos por una mezcla de sustancias químicas que interaccionan entre sí lo cual dificulta poder predecir los efectos que ejerce un alimento en concreto (43).

El abordaje del estudio entre dieta y salud se puede hacer desde varios enfoques, todos ellos con fortalezas y limitaciones y que son compatibles entre sí (42,43): el enfoque nutricional, el enfoque alimentario y el análisis de patrones dietéticos.

- **Enfoque nutricional:** el abordaje se realiza en función de la composición química de la dieta.
- **Enfoque alimentario:** el abordaje se realiza en función de los alimentos que componen la dieta.
- **Análisis de patrones dietéticos:** Un patrón dietético consiste en un grupo de alimentos consumidos simultáneamente en una población. Tiene en cuenta las interacciones de los diferentes componentes de la dieta entre sí. Hay 2 aproximaciones:
  - A priori: esta aproximación parte del conocimiento científico disponible sobre el efecto de los alimentos y nutrientes sobre la salud y elabora un índice de calidad global de la dieta. Se establecen puntos de corte para establecer categorías de consumo y a cada categoría se le asigna una puntuación. Con la puntuación obtenida se determina la adhesión al patrón de dieta estudiado. Un ejemplo son los índices o escalas de DM.
  - A posteriori: en esta aproximación, se identifican patrones dietéticos a partir de los datos de una muestra de individuos mediante análisis estadísticos como el análisis factorial o de componentes principales. Un ejemplo son los patrones 'prudente' y 'occidental' descritos originalmente en población norteamericana (58).

Los elementos clave de la epidemiología nutricional son los siguientes:

**1) Valoración nutricional (obtención de la información nutricional):**

Hay diversos instrumentos de recogida de información (43) entre los que se encuentran los recuerdos de 24 horas, el diario o registro de dieta, los CFCA o la historia dietética.

**2) Estimación de la exposición:**

La estimación de la exposición se puede evaluar a partir de la información obtenida en los cuestionarios de dieta o a partir del análisis de biomarcadores en muestras biológicas.

En el caso de la información de cuestionarios de dieta se pueden analizar alimentos o nutrientes. Estos son agrupados en diferentes categorías y codificados en tablas de alimentos o tablas de nutrientes. No hay un sistema internacional, sino que son diferentes en distintos países lo cual puede afectar al intentar comparar estudios (43).

#### 4.4.2. DIETA MEDITERRÁNEA: CARACTERÍSTICAS Y EFECTOS SOBRE LA SALUD

Uno de los primeros estudios de cohortes que vinculó el patrón de DM con la salud fue el “*Seven Countries Cohort Study*”, un pionero proyecto epidemiológico multinacional puesto en marcha por Ancel Keys. Dicho estudio que contaba con participantes de diferente localización geográfica (Estados Unidos, norte de Europa, sur de Europa y Asia), diseñado para el estudio de las enfermedades cardiovasculares, observó que la mortalidad cardiovascular era menor en países del sur de Europa (59).

Además, Willet *et al.* en 1995 (60) presentaron la pirámide de DM, una pirámide alimentaria que reflejaba la DM tradicional que estaba ligada a aquellas regiones donde se cultivaba la oliva. Las mejor caracterizadas eran Creta y el resto de Grecia y el sur de Italia en los años 60. Otros países mediterráneos cuya dieta no había sido tan ampliamente estudiada, pero con cultivo de oliva y cuya dieta se suponía similar, eran aquellos de la cuenca mediterránea como parte de Francia, España, Portugal, Marruecos, Líbano o Turquía.

Se había visto que la esperanza de vida en estas regiones era de las más altas del mundo y las tasas de ciertas enfermedades, de las más bajas del mundo. Además, observaron que la alimentación en estas regiones seguía patrones con características comunes y que patrones similares se habían asociado a una disminución en la mortalidad y en algunas enfermedades en estudios epidemiológicos.

Las recomendaciones que establecieron en la pirámide de DM Willett *et al.* fueron las siguientes (60):

- Abundante consumo de alimentos de origen vegetal.
- Aceite de oliva como fuente de grasa principal.
- Productos lácteos, sobre todo yogur y queso, en cantidad baja o moderada.
- Carne roja, ave, pescado o huevos en cantidad baja o moderada.
- Vino con moderación y en las comidas.
- Actividad física y otros factores de estilo de vida característicos de las regiones mediterráneas.

La evidencia científica apoya que la DM tiene múltiples efectos beneficiosos sobre diferentes aspectos de la salud. En primer lugar, ha demostrado reducir la mortalidad prematura, así como la incidencia de enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, el síndrome metabólico o la enfermedad cardiovascular (61–63). Además, diversos estudios previos han evaluado su papel sobre la cognición, sugiriendo que la DM puede tener un papel protector sobre la cognición o el DCL (64,65). Sin embargo, la evidencia al respecto de su papel preventivo sobre la demencia es menor y en su mayor parte los estudios proceden de países no mediterráneos, fundamentalmente de Norteamérica (44,66,67). Por todo ello, para ayudar a esclarecer mejor esta relación, es preciso continuar ahondando en su conocimiento (1) .

La DM podría ejercer un efecto beneficioso sobre la salud a través de diversos mecanismos biológicos como sus efectos hipolipemiente, antioxidante (confiriendo protección sobre el estrés oxidativo), antiinflamatorio y antiagregante plaquetario; también influye en la producción de metabolitos

mediados por la microbiota intestinal (68). Además, el patrón de DM se caracteriza por un consumo menor de proteínas que otras dietas como la occidental y además, estas proteínas proceden fundamentalmente de legumbres y de cereales integrales, resultando en una menor ingesta de algunos aminoácidos como metionina, leucina, isoleucina, valina o triptófano. Algunos de estos aminoácidos como la leucina e isoleucina, intervienen en vías de señalización inducidas por nutrientes como la vía *mTOR* que está implicada en procesos de envejecimiento o de aparición de cáncer (68,69).

#### 4.4.3. ESCALAS DE DIETA MEDITERRÁNEA

Para evaluar la adhesión de la población a un patrón dietético, en este caso el patrón de DM, se han determinado varias escalas. Estas pueden clasificarse en tres grupos (70):

##### 1) **Basadas en la puntuación positiva o negativa de cada componente:**

En este grupo se englobarían el *MD Score* (MDS) y sus variantes, así como los indicadores basados en la pirámide de DM.

##### ▪ ***Mediterranean Diet Score* (MDS) y sus variantes:**

La escala original se diseñó para el estudio de población griega. Es el más utilizado en la literatura y hay diversas variantes de este.

La escala original (MDS-1) (71) consta de 8 componentes que son los siguientes:

- Alto cociente de grasa insaturada/saturada.
- Consumo moderado de alcohol.
- Consumo elevado de legumbres.
- Consumo elevado de cereales.
- Consumo elevado de fruta.
- Consumo elevado de vegetales.
- Consumo bajo de carne.
- Consumo moderado de leche y lácteos.

A cada componente se le asigna un valor 0 o 1 dependiendo de la ingesta diaria utilizando las medianas específicas por sexo de la muestra como puntos de corte.

Así pues, se asigna 1 punto en aquellos elementos protectores en los que el consumo sea superior a la mediana y en aquellos componentes no protectores en los que el consumo sea inferior a la mediana.

En el caso del alcohol, se asigna 1 punto si el consumo es moderado (10-50 g/d en hombres y 5-25 g/d en mujeres), y al resto 0 puntos.

#### Adaptaciones de la escala MDS utilizadas en la cohorte EPIC:

- Índice relativo de DM (*'relative MD score'*, rMED): basado en la ingesta de los 9 componentes clave descritos en la escala anterior. Sin embargo, en este caso cada componente, salvo el alcohol, se ajusta por ingesta energética y se divide en terciles de ingesta, asignando 0, 1 o 2 puntos a los terciles, bajo, medio y alto respectivamente en caso de componentes “positivos” o a la inversa (terciles alto, medio y bajo respectivamente) en el caso de componentes considerados “perjudiciales”. Se añade el aceite de oliva a los componentes “positivos” que sustituye al cociente de grasas de la escala original. El alcohol se valora del mismo modo que en la escala original asignando 0 o 1 puntos. La escala oscila entre 0 (mínima adhesión) y 18 puntos (máxima adhesión), considerando adhesión baja una puntuación de 0-6 puntos, media de 7 a 10 y alta de 11 a 18 puntos (72).
- arMED (*adapted relative MD score*): es una adaptación del índice de DM rMED excluyendo el alcohol. La puntuación oscila entre 0 y 16 puntos (73).

Además, se han definido una plétora de índices de DM con ligeras modificaciones como el MDS-2 (74) o la escala adaptada para la cohorte EPIC-Grecia (75).

- **Indicadores basados en la pirámide de DM**

- *MedDiet Score (MD Score) y MedDiet Wine Score (Grecia) (76)*: esta escala se compone de 11 categorías de alimentos a las que se asigna una puntuación entre 0-5 puntos según la frecuencia de consumo. En el caso de los productos mediterráneos se asigna una puntuación mayor a medida que aumenta el consumo y en el caso de los no mediterráneos se asigna una puntuación menor cuanto mayor es el consumo.

Otros ejemplos en este grupo son el:

- *Mediterranean Score (Canadá) (77)*, el *MD quality index (Med-DQI) (78)* o el *MD Pattern Score (Italia) (79)*.

## 2) Basadas en la suma o resta de componentes estandarizados

- **Índice Sánchez Villegas: Cohorte SUN** (Seguimiento de la Universidad de Navarra) (80): Este instrumento fue desarrollado en la cohorte Española Seguimiento de la Universidad de Navarra. Calcula el valor de adhesión a la DM como un porcentaje. Estandariza los valores de ingesta de los alimentos para añadir o sustraer componentes según su naturaleza.

## 3) Basadas en la ratio entre componentes:

- ***Mediterranean Adequacy Index*** (utilizado en 2 cohortes italianas pertenecientes al estudio de cohortes de los 7 países) (81): Este instrumento se obtiene del cociente entre la suma de energía procedente

de alimentos incluidos en la DM y la suma de energía procedente de alimentos no incluidos en la DM.

## 4.5. JUSTIFICACIÓN

La demencia constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial y hasta el momento no se dispone de un tratamiento curativo. De ahí que la identificación de factores potencialmente modificables sea de vital importancia para el desarrollo de políticas preventivas con el objetivo de reducir o retrasar la aparición de nuevos casos de esta enfermedad.

Por ello es fundamental disponer de datos epidemiológicos actualizados y de calidad. Sin embargo, los datos relativos a la epidemiología de la demencia en España son limitados, lo que hace necesario profundizar en este campo de conocimiento, con sus potenciales implicaciones en prevención, promoción de la salud y políticas sanitarias.

Los estudios de incidencia son imprescindibles para valorar adecuadamente la importancia de una enfermedad o problema de salud, para conocer su tendencia y evolución en el tiempo y para evaluar la eficacia del tratamiento y los programas de salud. Sin embargo, son costosos en tiempo y en recursos. A falta de registros poblacionales de demencia, los estudios de cohortes nos ofrecen la posibilidad de estudiar la incidencia de una enfermedad, así como sus factores de riesgo y protectores. Hoy en día hay escasez de registros de demencia en el mundo y no hay registros poblacionales de demencia en España a excepción del ReDeGi. A todo ello hay que sumar la escasez de datos epidemiológicos, en concreto sobre incidencia de demencia en España.

El aprovechamiento de grandes cohortes prospectivas de estudios epidemiológicos de calidad y larga trayectoria, como el estudio EPIC, diseñado inicialmente para el estudio del cáncer, para la evaluación de la incidencia de la

demencia en España representa una oportunidad excelente y una manera enormemente eficiente de aprovechar recursos de investigación.

Con este fin, se diseñó este trabajo de Tesis Doctoral para identificar casos incidentes de demencia, realizar el análisis de incidencia y estudiar la asociación entre la adhesión a un patrón de DM y el riesgo de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España (*EPIC-Spain Dementia Cohort*), constituida por los centros de la cohorte EPIC orientados al estudio de enfermedades neurológicas.

La solvencia científica de los centros participantes en el proyecto EPIC (uno de los mayores estudios epidemiológicos realizados nunca), la representación geográfica norte-sur de los centros EPIC-España y el tamaño muestral y largo seguimiento de la cohorte avalan la calidad científica de este trabajo.

Por otro lado, su interés es indudable, ya que es primordial esclarecer los posibles factores modificables asociados a la aparición de demencia para poder establecer estrategias preventivas con recomendaciones prácticas.

El equipo de investigación que ha participado en este trabajo respalda con su experiencia y trabajo la viabilidad de un proyecto de importancia creciente que contribuirá a mejorar la calidad de la información científica disponible sobre la demencia en nuestro país.

***Nota:*** Dada la mayor complejidad del diagnóstico y caracterización del DCL al ser la intensidad de la sintomatología más leve que en el caso de la demencia y la no interferencia con actividades de la vida diaria, así como la

*posibilidad de revertir a la normalidad, para el trabajo actual se eligió como objetivo principal el estudio de demencia.*



RESUMEN GLOBAL  
DE OBJETIVOS

## 5. RESUMEN GLOBAL DE OBJETIVOS

### 5.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- 1) Analizar la relación entre la adhesión a la DM y el riesgo de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España.

### 5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) **Objetivo del artículo 1:** Describir el procedimiento utilizado para la validación de casos incidentes de demencia y sus subtipos en la cohorte EPIC-Murcia.
- 2) **Objetivo del artículo 2:** Evaluar el riesgo de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España por subtipos, grupos de edad y sexo y evaluar cómo este riesgo varía en función de diversas variables seleccionadas.
- 3) **Objetivo del artículo 3:** Evaluar la relación existente entre la adhesión a un patrón de DM y el riesgo de demencia y subtipos de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España.





RESUMEN GLOBAL DE  
MATERIAL Y MÉTODOS

## 6. RESUMEN GLOBAL DE MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología llevada a cabo se describe de forma detallada en cada artículo. Así pues, en el artículo 1 se describe el protocolo diseñado para la validación de casos incidentes de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España. En el artículo 2 se describe el análisis de TI e incidencia acumulada realizado tras la identificación de los casos incidentes de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España. Por último, en el artículo 3, se describe el análisis de la asociación entre la adhesión a la DM y el riesgo de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España.

En este apartado, de forma breve se destacarán los puntos más importantes relativos a la metodología global del trabajo.

## 6.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE CASOS

### INCIDENTES DE DEMENCIA

Utilizando como referencia el proceso de validación de casos de enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease*, PD) utilizado en el estudio NeuroEPIC4PD (38) se diseñó un protocolo de validación de casos incidentes de demencia basado en historias clínicas, que constaba de 2 pasos:

#### **Paso 1: Identificación de casos potenciales de demencia:**

Para la identificación de casos potenciales de demencia se realizó un cruce de la base de datos de EPIC con bases de datos sanitarias (registros de atención primaria, bases de datos hospitalarias-Conjunto Mínimo Básico de Datos, y registros de mortalidad regionales y nacionales), utilizando diversos códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), 9ª y 10ª ediciones, la Clasificación de Atención Primaria (CIAP), 2ª edición, y la Clasificación Anatómica, Terapéutica Química de medicamentos (ATC). La tabla 3 muestra los códigos seleccionados:

**Tabla 3.** Descripción, clasificación y Fuente de información de los códigos seleccionados para la identificación y validación de casos incidentes de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España.

*\*Adaptada de la tabla 1 del artículo "Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort".*

Fuente de información	Código	Clasificación	Descripción
Registro de atención primaria	P20	CIAP-2 <sup>1</sup>	Trastornos de la memoria
	P70	CIAP-2	Demencia
	N29	CIAP-2	Otros signos/síntomas neurológicos
	N99	CIAP-2	Otras enfermedades neurológicas
Registro de atención primaria / CMBD <sup>5</sup>	N06DA02	ATC <sup>2</sup>	Donepezilo
	N06DA03	ATC	Rivastigmina
	N06DA04	ATC	Galantamina
	N06DX01	ATC	Memantina
CMBD / Registro de mortalidad	290	CIE-9 <sup>3</sup>	Demencias
	331	CIE-9	Otras degeneraciones cerebrales
	F00	CIE-10 <sup>4</sup>	Demencia en la enfermedad de Alzheimer
	F01	CIE-10	Demencia vascular
	F02	CIE-10	Demencia en otras enfermedades clasificadas en otra parte
	F03	CIE-10	Demencia, no especificada
	G30	CIE-10	Enfermedad de Alzheimer

<sup>1</sup> CIAP-2: Clasificación Internacional de Atención Primaria, Segunda edición. <sup>2</sup>ATC: Clasificación Internacional de Enfermedades. <sup>3</sup>Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición <sup>4</sup>Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición. <sup>5</sup> Conjunto mínimo básico de datos (bases de datos de altas hospitalarias)

## **Paso 2: Validación de casos potenciales de demencia:**

El proceso de validación fue llevado a cabo por un panel de expertos en neurología mediante la revisión detallada de toda la información clínica disponible de cada caso potencial, tanto de historias clínicas electrónicas como físicas.

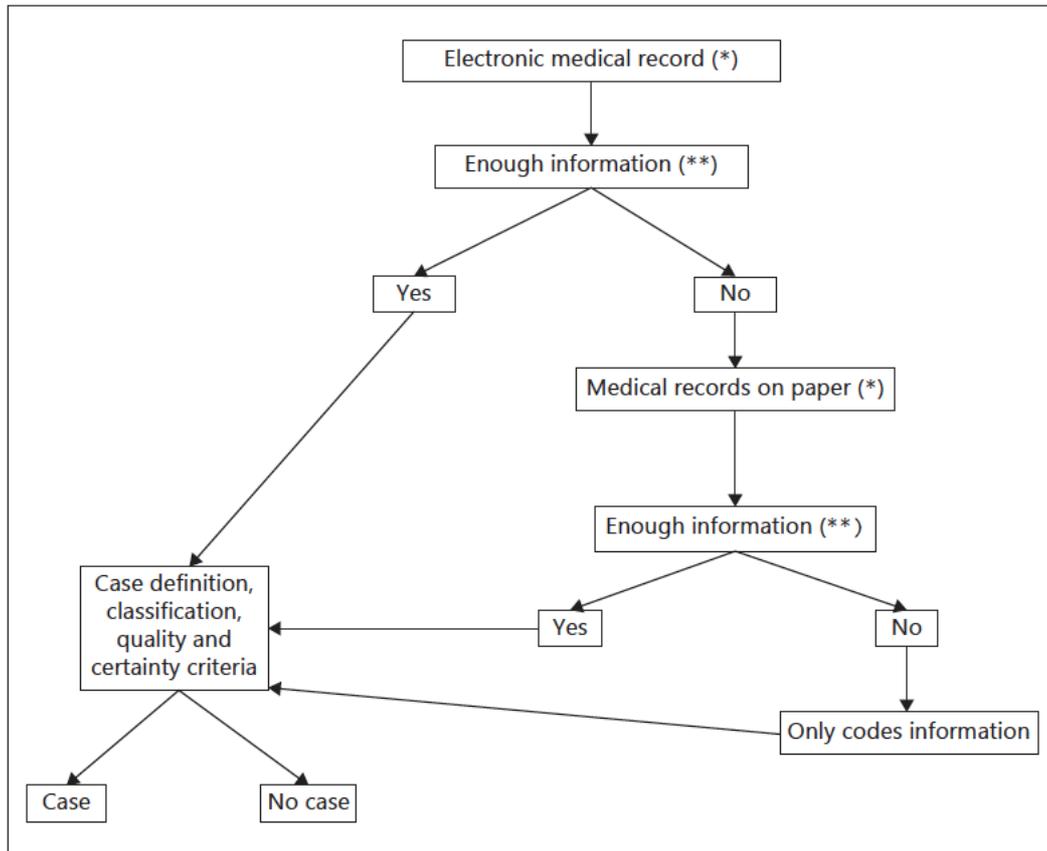
La validación se basó en diferentes fuentes de evidencia: informes clínicos de hospitalización y de consultas (informes de ingreso, alta y urgencias), prescripciones de fármacos, test diagnósticos e información de los códigos seleccionados. Se estableció un algoritmo de toma de decisiones para la revisión de la información y la clasificación como casos o no casos.

La figura 4 muestra el Diagrama de flujo del proceso de validación de casos incidentes de demencia en la cohorte EPIC-Murcia. En primer lugar, se revisaron las historias clínicas electrónicas; en los casos en los que la información no era suficiente se revisaron las historias clínicas físicas. En una minoría de casos en los que no había informes clínicos disponibles el diagnóstico se realizó únicamente con la información disponible de los códigos utilizados para la identificación de casos potenciales.

Se realizó una base de datos específica donde se recogieron todos los datos:

- Información general.
- Datos clínicos: criterios DSM IV, características clínicas, subtipos de demencia, fecha de incidencia, valoración neuropsicológica.
- Estatus funcional.
- Resultados de pruebas diagnósticas.

- Tratamiento con fármacos antidemencia.
- Fuente, calidad y cantidad de información.
- Juicio clínico del revisor: diagnóstico, subtipo y grado de certeza.



**Figura 4.** Diagrama de flujo del proceso de validación de casos incidentes de demencia en la cohorte EPIC-Murcia.

\*Informes neurológicos o no neurológicos donde aparece el diagnóstico de demencia.

\*\*Al menos información suficiente para establecer el diagnóstico de demencia y la fecha de incidencia.

Corresponde a la Figura 1 del artículo "Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort" de Andreu-Reinón et al.

## 6.2. VARIABLES RECOGIDAS

**VARIABLES RECOGIDAS EN EL ARTÍCULO 1:** *Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort.*

- **Criterios diagnósticos de casos incidentes de demencia:**

Los casos potenciales de demencia fueron validados como casos incidentes cuando apareció un diagnóstico de demencia en un informe clínico o, en aquellos casos en los que no había informes, si aparecía alguno de los siguientes códigos en cualquier base de datos: P70 y/o fármacos antidemencia y/o códigos CIE 9 o 10.

- **Criterios de calidad de la información:**

La calidad de los datos se definió como alta, media o baja en función de la cantidad de información obtenida de los informes clínicos.

- *Calidad alta:* cuando se disponía de información neurológica y neuropsicológica completa para asegurar el diagnóstico de demencia, la fecha de incidencia y el subtipo de demencia.
- *Calidad media:* cuando se disponía de información neurológica completa para asegurar el diagnóstico de demencia, pero información incompleta neuropsicológica o del subtipo de demencia (no había valoración neuropsicológica, no había valoración funcional, el subtipo no estaba definido en la información clínica, la información clínica fue limitada para verificar el subtipo de demencia). En estos casos si el subtipo de demencia aparecía en el informe, se estableció dicho subtipo, pero si no aparecía el diagnóstico del subtipo o aparecían diferentes opciones (por

ejemplo, EA versus demencia con cuerpos de Lewy), se clasificaron como *demencia no especificada*.

- *Calidad baja*: cuando se disponía de información clínica o neurológica suficiente para establecer el diagnóstico de demencia, pero no había información disponible para establecer el subtipo (la mención de demencia aparecía en los antecedentes médicos sin información sobre calidad de vida, síntomas o tratamiento; el diagnóstico de demencia aparecía solo en algunos informes, pero no en otros; el diagnóstico de demencia aparecía en unos informes y en otros reflejaban cognición normal).

- **Información neurológica completa:**

Se consideró que la información neurológica fue completa cuando se disponía de información suficiente obtenida de informes redactados por un especialista en demencia (neurólogo, psiquiatra o geriatra), incluyendo:

- Información clínica: historia familiar, primer síntoma, fecha de inicio de los síntomas, fecha de incidencia, evolución de los síntomas, fallecimiento.
- Situación funcional al diagnóstico y dependencia medidas mediante escalas: GDS, CDR, Escala de demencia de Blessed, Índice de Barthel.
- Criterios diagnósticos (DSM IV).
- Diagnóstico del subtipo de demencia: EA, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, otros tipos de demencia, demencia no especificada.

- Pruebas complementarias: neuroimagen, SPECT, estudio neurosonológico, electroencefalograma.
- Tratamiento farmacológico antidemencia.

La evaluación neuropsicológica incluía una evaluación cognitiva completa, identificando el perfil y gravedad de los síntomas llevada a cabo por un neuropsicólogo o neurólogo especializado en demencia. También incluía fecha de la evaluación, pruebas o baterías realizadas, patrón de disfunción neuropsicológica (cortical, subcortical, córtico-subcortical), localización (frontal, temporal, parietal, occipital) y gravedad (leve, moderada, grave).

▪ **Certeza:**

Teniendo en cuenta la calidad y cantidad de información obtenida se establecieron dos grados de certeza del diagnóstico: probable o posible.

- *Demencia probable*: cuando se obtuvo suficiente información para asegurar la validación de demencia (diagnóstico de demencia en un informe médico o un código de prescripción de un fármaco antidemencia, aislado o junto con P70 o códigos de la CIE).
- *Demencia posible*: en aquellos casos en los que no se disponía de informes médicos, únicamente se disponía de códigos y los códigos P70 o CIE no se asociaron a códigos de prescripción antidemencia.

▪ **Subtipo de demencia:**

El subtipo de demencia fue especificado cuando había información clínica detallada en los informes médicos. Si no había información

detallada o solo había códigos disponibles, el subtipo se consideró *no especificado*.

▪ **Fecha de incidencia:**

Se definió la fecha de incidencia en función de la información disponible como:

- En caso de haber informes clínicos: la fecha del primer informe donde aparecía el diagnóstico de demencia.
- En aquellos casos en los que únicamente se disponía de información de códigos: la primera fecha en la que aparecía cualquiera de estos códigos.
- La fecha de fallecimiento cuando no había ninguna otra información disponible.

**Variables recogidas en el artículo 2:** *Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort.*

▪ **Definición de casos incidentes de demencia:** ya descrita en el algoritmo de validación de casos de demencia y en las variables del artículo 1.

▪ **Variables sociodemográficas y de estilo de vida:**

Se recogieron mediante cuestionarios las siguientes variables sobre estilo de vida y sociodemográficas:

- Sexo: variable dicotómica: hombre y mujer.

- Edad al reclutamiento: se establecieron grupos de edad quinquenales entre los 50 y 65 años, un grupo inferior de <50 y un grupo superior de  $\geq 65$  años.
- Nivel de estudios: variable categórica con 5 categorías: inferiores a estudios primarios, estudios primarios, formación profesional, educación secundaria, estudios universitarios o superiores. Para el análisis se recodificó en dos categorías: estudios primarios o inferiores y secundarios o superiores.
- Tabaquismo: variable categórica con 3 categorías: nunca fumador, exfumador o fumador activo.
- Ingesta de alcohol: variable continua recogida como g/día y recodificada como unidades definiendo una unidad de alcohol como la ingesta de 10 g de etanol al día. Categorizada por sexo en tres grupos:
  - No consumo
  - $\leq 1$  Unidad (hombres) o  $\leq 0,5$  unidades (mujeres)
  - $\geq 1$  Unidad (hombres) o  $> 0,5$  unidades (mujeres)
- Actividad física: actividad física recreativa y doméstica recogida en equivalentes metabólicos (MET-hora) por semana, dicotomizada de acuerdo con las medianas específicas por sexo en dos grupos:
  - $<$  mediana
  - $\geq$  mediana

- **VARIABLES SOBRE ENFERMEDADES AUTODECLARADAS:**

Se recogieron las siguientes variables sobre enfermedades mediante cuestionarios, autodeclaradas. Dichas variables fueron categóricas con tres categorías: desconocido, no, sí.

- Diabetes
- Hipertensión
- Hiperlipidemia
- Ictus
- Infarto de miocardio
- Cáncer

- **VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:**

- Altura: variable continua. Los datos fueron recogidos en metros mediante métodos estándar con los participantes descalzos y en ropa ligera.
- Peso: variable continua. Los datos fueron recogidos en kilogramos mediante métodos estándar con los participantes descalzos y en ropa ligera.
- Circunferencia de cintura: variable continua. Los datos fueron recogidos en centímetros mediante métodos estándar con los participantes descalzos y en ropa ligera. A partir de esta variable se definió la variable dicotómica (sí/no) *circunferencia de cintura elevada*:  $\geq 102$  cm (hombres) o  $\geq 88$  cm (mujeres).
- IMC: variable continua calculada como el cociente entre el peso (en kilogramos) y el cuadrado de la altura (en metros al cuadrado).

Para el análisis se dividió en tres grupos según la puntuación <25 (normopeso), 25-29,9 (sobrepeso) y >30 (obesidad).

**VARIABLES RECOGIDAS EN EL ARTÍCULO 3:** *Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study.*

- **Definición de casos incidentes de demencia:** ya descrita en el algoritmo de validación de casos de demencia y en las variables del artículo 1.
- **VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE ESTILO DE VIDA:** las descritas en artículo 2.
- **VARIABLES SOBRE ENFERMEDADES AUTODECLARADAS:** las descritas en artículo 2.
- **VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:** las descritas en artículo 2.
- **VARIABLES DE DIETA:**

Se recogió información detallada sobre consumo habitual durante el año previo mediante una historia validada de dieta realizada por dietistas entrenados. Los cuestionarios se estructuraron por comidas de acuerdo con las ocasiones de ingesta. Se preguntó a los participantes sobre los alimentos consumidos en una semana típica, teniendo en cuenta la preparación, la frecuencia de consumo y el tamaño de la porción. Se recogieron todos los alimentos consumidos al menos 2 veces al mes (salvo el hígado que se incluyó cuando fue consumido una vez al mes al menos) y se tuvieron en cuenta variaciones estacionales y semanales (días laborables o fin de semana).

Las variables de dieta incluidas en el análisis descriptivo fueron las siguientes: ingesta energética (en kcal al día), ingesta de patatas, verduras, frutas, legumbres, pescado y marisco, cereales, aceite de oliva, frutos secos y semillas, carne, productos lácteos, huevos (todos ellos en g al día por 2.000 calorías), café y te (en ml al día) y alcohol (en g al día). Todas fueron variables continuas.

- **Índice de DM rMED (*relative MD score*):** Para evaluar la adhesión a la DM se calculó el índice rMED. Se trata de una variación del índice original de Trichopoulou *et al.* definido para la cohorte de EPIC-España (72). Será explicado más adelante.

## 6.3. MODELOS DE ANÁLISIS

### 6.3.1. VALIDEZ DE LOS CÓDIGOS UTILIZADOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE CASOS INCIDENTES DE DEMENCIA

Esta sección del análisis estadístico corresponde al artículo *“Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort”* (82).

La validez para el diagnóstico de casos incidentes de demencia de aquellos códigos utilizados para identificar casos potenciales se evaluó calculando su sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos con intervalos de confianza al 95% (82).

Para ello, los participantes se clasificaron como casos (aquellos diagnosticados de demencia) y no casos (aquellos no diagnosticados de demencia).

Los estadísticos se estimaron para cada código individual y para combinaciones de códigos. Cada código (o combinación de códigos) fue identificado como “código presente” o “código ausente” para distinguir participantes con o sin los códigos seleccionados, identificando verdaderos positivos -VP (aquellos casos con el código presente), falsos positivos -FP (aquellos no casos con código presente), falsos negativos -FN (aquellos casos con código ausente) y verdaderos negativos- VN (aquellos no casos con código ausente) (Table 3) (82).

La sensibilidad (S), equivalente a la proporción de casos de enfermedad con test positivo se calculó con la siguiente fórmula:  $S = VP / (VP + FN)$ .

La especificidad (E) corresponde a la proporción de no casos con test negativo. Se calculó con la siguiente fórmula:  $E=VN/VN+FP$ .

El valor predictivo positivo (VPP) corresponde a la proporción de individuos con la prueba positiva que tienen la enfermedad y se calcula:  $VPP=VP/VP+FP$ .

Por último, el valor predictivo negativo (VPN), corresponde a la proporción de individuos con la prueba negativa que no tienen la enfermedad y se calcula:  $VPN=VN/VN+FN$  (83).

Las tablas 4 y 5 muestran las estimaciones de sensibilidad, especificidad y valores predictivos con IC 95% de los códigos seleccionados para identificar potenciales casos de demencia y EA respectivamente (82).

### 6.3.2. ANÁLISIS DE INCIDENCIA

Esta sección del análisis estadístico corresponde al artículo *“Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort”* (57).

Para medir la frecuencia de aparición de una enfermedad en una población es necesario saber qué proporción de la población la padece y el tiempo durante el que han acontecido los casos de enfermedad. El tiempo de incidencia para una persona es el tiempo desde el inicio del estudio hasta el tiempo en que ocurre el evento, en caso de que este ocurra. Pero hay que tener en cuenta que no siempre ocurren los eventos (datos censurados, se explicará en el capítulo 6.3.4.1.) por lo que en epidemiología se utilizan medidas que indican el tiempo que cada individuo estuvo en la población en riesgo del evento (es decir, el tiempo durante el cual podría haber sucedido el evento). Esto se denomina la contribución de persona-tiempo en riesgo de cada individuo y la suma de este tiempo para todos los individuos de la población es el total de personas-tiempo en riesgo, representando el total de la suma de todos los tiempos durante los cuales podría haber sucedido el evento independientemente de si éste ha sucedido o no (22).

La tasa de incidencia de una enfermedad es una medida de frecuencia de la enfermedad que se calcula dividiendo el número de casos nuevos (o casos incidentes) de una enfermedad por el total de personas-tiempo en riesgo (22).

Para realizar el análisis de incidencia se definió el tiempo de seguimiento y la fecha de incidencia.

El tiempo de seguimiento fue definido desde la edad al reclutamiento hasta alguno de los siguientes desenlaces (el que antes sucediera): la edad al

diagnóstico de demencia, la muerte o el fin del estudio (entre el 31 de diciembre de 2015 y el 31 de diciembre de 2017, dependiendo del centro).

La fecha de incidencia fue definida como la fecha del primer informe médico donde apareciese el diagnóstico de demencia o, en ausencia de informes, en cuyo caso el diagnóstico se llevó a cabo únicamente mediante códigos, la primera fecha en la que el código apareciese en las bases de datos o la fecha de defunción en aquellos casos en los que no se dispusiera de otra información.

Se estimaron las tasas brutas de incidencia de demencia por sexo para participantes de 50 o más años, dividiendo el número de casos nuevos acontecidos durante el periodo de seguimiento entre la suma de tiempos de observación (p-a). Para calcular las p-a en cada grupo de edad se estimó el tiempo (en años) que cada participante contribuía a cada estrato para, posteriormente, sumar los tiempos de observación acumulados en cada estrato durante el periodo de seguimiento. Además, para poder comparar nuestras estimaciones con las de otros estudios, se estimaron las tasas de demencia ajustadas por edad a las poblaciones estándar europea (84) y mundial (85) mediante el método directo, en participantes de 65 o más años. Para ello se aplicaron los pesos correspondientes a la proporción de personas para cada grupo de edad de las poblaciones estándar a las tasas específicas para cada estrato de edad de la población de EPIC. Finalmente, se sumaron los parciales de cada estrato y el resultado se multiplicó por 1.000 para calcular las tasas finales estandarizadas por edad expresadas como casos incidentes de demencia por 1.000 p-a. Mediante la estandarización se obtienen las tasas que tendría la población de estudio si tuviera la misma distribución de edad que la población

estándar. Estas tasas estandarizadas sólo pueden compararse en casos en que se haya utilizado la misma población estándar (86). La tabla 2 muestra las tasas crudas y ajustadas de demencia para toda la cohorte y hombres y mujeres por separado. La tabla 3 muestra las tasas brutas y ajustadas de demencia y EA en mayores de 65 años para cada centro que compone la cohorte de demencia de EPIC-España (57).

Además, se obtuvieron estimaciones puntuales de riesgo acumulado a 10, 15 y 20 años, por sexo para los grupos de edad de 50 a 54,9, 55 a 59,9, y 60 a 64,9 años utilizando el estimador de Nelson-Aalen (Tabla 4) (57). Este método no paramétrico proporciona una estimación de la función de tasa de riesgo acumulada. Se utiliza en el contexto de datos censurados, como es el análisis de supervivencia. Es útil para medir la frecuencia con la que ocurren los fallos (*i.e.* aparición del evento) a lo largo del tiempo. Se utiliza como una alternativa para describir datos de supervivencia. Se calcula como la suma para cada intervalo de tiempo del número de casos ocurridos hasta el instante  $t$  dividida por la población a riesgo hasta ese instante (87).

Por último, se utilizaron modelos paramétricos flexibles de Royston-Parmar (RP) para obtener curvas de incidencia e incidencia acumulada para demencia, EA y no-EA para hombres y mujeres (Figura 2), así como para realizar un análisis multivariante para estimar el riesgo de aparición de demencia y establecer la existencia de asociaciones independientes con las variables estudiadas en relación con la demencia (Tabla 5) (57).

Los modelos de RP son modelos de supervivencia paramétricos multivariantes que se ajustan mediante '*splines*' cúbicos restringidos para definir

la función de riesgo basal  $h_0(t)$ . Esto permite estimar medidas absolutas de efecto en todos los puntos de tiempo, al contrario que los modelos semiparamétricos en los cuales  $h_0(t)$  no es definida. También permite evaluar efectos dependientes del tiempo y ser utilizado en diferentes escalas (88,89).

En el modelo multivariante, se utilizó la edad como escala de tiempo para estimar el riesgo de aparición de demencia y se incluyeron las siguientes variables: centro, sexo, nivel educativo, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, IMC, circunferencia abdominal, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, infarto de miocardio, ictus y cáncer. El objetivo de este análisis fue establecer la existencia de asociaciones independientes con las variables estudiadas en relación con la demencia. El número de grados de libertad del modelo se estableció en 3 como aquel que minimizaba el criterio de información de Akaike (AIC, *Akaike information criterion*), tras evaluar un rango potencial de puntos de inflexión entre 1 y 6.

Las ventajas que ofrece utilizar la edad como escala de tiempo en lugar del tiempo de seguimiento en los análisis de supervivencia, es que de esta forma se elimina el posible efecto confusor que puede tener la edad. Tiene en cuenta la edad a la que los individuos entran en el estudio, así como el periodo de tiempo durante el cual son seguidos. Las estimaciones se realizan por grupos de edad, lo cual posibilita que estos grupos sean más homogéneos en cuanto a la presencia de posibles factores de riesgo que si los grupos incluyeran individuos de diferentes edades (90).

### 6.3.3. MEDICIÓN DE LA ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

Esta sección del análisis estadístico corresponde al artículo “*Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer’s Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study*” (91).

La adhesión al patrón de DM se evaluó mediante el índice de DM rMED (*relative MD score*) (72). Este se basa en 9 componentes: 6 positivos (fruta, verduras, aceite de oliva, legumbres, pescado y cereales), 2 negativos (carne y lácteos) y el alcohol. La ingesta para cada componente se estandarizó como g por 1.000 kcal/día y se dividió en terciles. Los componentes positivos puntuaron 0, 1 o 2 puntos para el primer, segundo y tercer tercil respectivamente, mientras que los componentes negativos puntuaron 2, 1 o 0 puntos para el primer, segundo y tercer tercil respectivamente. En el caso del alcohol, se asignaron 2 puntos al consumo de entre 5–25 g/día para mujeres y entre 10–50 g/día para hombres y 0 puntos al resto. El rango de puntuación de esta escala osciló entre 0 y 18 puntos.

#### 6.3.4. ANÁLISIS PROSPECTIVOS DE ASOCIACIÓN ENTRE ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA E INCIDENCIA DE DEMENCIA: USO DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LOS ESTUDIOS DE COHORTES

Esta sección del análisis estadístico corresponde al artículo “*Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer’s Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study*” (91).

##### 6.3.4.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El análisis de supervivencia se compone de un conjunto de técnicas cuyo objetivo es estudiar la variable “tiempo hasta la ocurrencia de un evento de interés” y su dependencia de otras variables. En estos análisis se evalúa la probabilidad o riesgo de que se produzca dicho evento de interés a lo largo del tiempo. Se utiliza cuando hay diferentes tiempos de seguimiento para los diferentes participantes del estudio y es de especial importancia cuando se analizan datos en los que el riesgo puede variar en función del tiempo, como por ejemplo el riesgo de muerte, que aumenta con la edad. En el análisis de supervivencia es fundamental definir de forma exhaustiva la variable tiempo hasta la ocurrencia de un evento de interés, el momento de origen desde donde se mide el tiempo, así como el evento de interés a estudio (92).

El tiempo hasta la ocurrencia de un evento de interés (que puede ser la muerte, recaída de una enfermedad o el desarrollo de una enfermedad) se denomina tiempo de supervivencia y se trata de una variable continua. En el análisis de supervivencia hay dos tipos de sujetos: sujetos en riesgo en los que aún no ha sucedido el evento y sujetos que han fallado, es decir que han sufrido

el evento. El tiempo de fallo, en consecuencia, es el tiempo que tarda en ocurrir un evento (92).

Durante el desarrollo de un estudio de cohortes se lleva a cabo un seguimiento que comienza al inicio del estudio y continúa hasta la aparición del evento de interés, hasta el final del estudio o hasta la pérdida del seguimiento del individuo. Por ello, los datos de los que disponemos pueden ser conocidos (también denominados no censurados) que son aquellos casos en los que sucede el evento y además sabemos en qué momento ha sucedido, o desconocidos (censurados) que son aquellos casos en los que no conocemos el tiempo de fallo ya sea porque no ha sucedido el evento al final del tiempo de seguimiento o porque hay una pérdida del seguimiento (por abandono del estudio o fallecimiento por otra causa). La censura puede ser por la derecha (la más frecuente), cuando se desconoce el tiempo de fallo, pero se sabe que sucede después de un tiempo determinado; por la izquierda cuando se sabe que sucede antes de un tiempo determinado; por intervalo cuando se sabe que sucede entre dos tiempos  $a$  y  $b$  (92,93).

### **Métodos de análisis de supervivencia**

Hay diferentes técnicas de análisis de supervivencia que pueden ser paramétricas, semiparamétricas y no paramétricas. Las más utilizadas en la práctica habitual son las técnicas no paramétricas y las semiparamétricas. Esto se debe a que no se conocen hipótesis sobre la distribución de supervivencia en la población. Cuando la distribución estadística de la población no es conocida, aplicar un modelo de supervivencia paramétrico puede ser problemático (92).

**Modelos no paramétricos**

Los métodos no paramétricos estiman la supervivencia en función del tiempo. Algunos ejemplos son la estimación actuarial en tablas de vida, el estimador de Kaplan-Meier, el estimador de Nelson-Aalen o el test *logrank* (93).

De los métodos no paramétricos en esta Tesis Doctoral se ha utilizado el estimador de Nelson-Aalen para estimar el riesgo acumulado de demencia por grupos de edad a lo largo del tiempo de seguimiento.

**Modelos semiparamétricos: Modelo de riesgos proporcionales de Cox**

Los métodos semiparamétricos estiman la supervivencia en función del tiempo y de otras covariables. Entre estos, el modelo de riesgos proporcionales de Cox es el más utilizado. Mediante este modelo se estiman *hazard ratios* (HR) que miden cuánto aumenta o disminuye la tasa de un evento en función de una covariable (89).

En el modelo de Cox, la función de riesgo se expresa en función del tiempo y de un conjunto de covariables y su fórmula es la siguiente (89):

$$h_i(t|X_i) = h_0(t) \exp(X_i\beta)$$

Donde:

$h_i(t|X_i)$  es la función de riesgo que queremos calcular. En nuestro caso, el riesgo de demencia.

$h_0(t)$  es la función de riesgo basal. Es el riesgo de un individuo que tiene como valor 0 en todos los predictores ( $x_i=0$ ) (individuo de referencia). Es la parte del modelo que depende del tiempo y constituye la parte no paramétrica del modelo

(93). El modelo de Cox no especifica la forma de esta función lo cual supone una limitación dado que la función de riesgo basal es útil para medir el curso de una enfermedad y estimar riesgos absolutos, que sirven como base contra la que se estiman los riesgos relativos (89). No obstante, para estimar HRs y evaluar el papel de las variables independientes, esta función no es importante por lo que a pesar de estas limitaciones el modelo es factible y útil. Además, como se comentó previamente no se conocen hipótesis sobre la distribución de supervivencia en la población y en este contexto es especialmente útil este modelo (92). Por ejemplo, con un análisis de Cox podemos saber que la mortalidad en un grupo con una determinada exposición es el doble respecto al otro pero no podremos estimar valores absolutos de mortalidad (89).

**Matriz de parámetros  $\beta$**  son los coeficientes de la regresión (desconocidos) que indican la relación entre cada variable independiente y la función de riesgo (89).

**Matriz de covariables  $X$**  son las variables independientes.

Se trata de un modelo semiparamétrico ya que tiene una parte no paramétrica, la función de riesgo basal, y una parte paramétrica en la que se estiman los parámetros  $\beta$  mediante la función de verosimilitud parcial (92). Además, este modelo parte del supuesto de que los riesgos son proporcionales a lo largo del tiempo, es decir, que la diferencia de riesgo evaluada mediante HR entre dos grupos con diferentes valores de una variable de exposición no depende del tiempo, sino que es constante a lo largo del tiempo. Por tanto, en aquellos casos en los que no se cumpla este supuesto, no es factible utilizar el modelo de Cox (89).

En consecuencia, habrá que comprobar que se cumple el supuesto de proporcionalidad antes de utilizar el modelo de Cox. Esto se puede hacer mediante diferentes opciones. De forma gráfica, se pueden examinar las gráficas del log (-log supervivencia) y log del tiempo de supervivencia que, bajo el supuesto de proporcionalidad, serán líneas paralelas.

También se puede realizar un test de residuos de Schoenfeld que se pueden representar gráficamente y realizar un análisis sobre la desviación de tales residuos (94).

La parte no paramétrica (y en consecuencia su distribución de error), no están especificadas. Esto le confiere ciertas características:

- Permite estimar los coeficientes de regresión (parámetros del predictor lineal) y calcular HR.
- Posibilita ajustar curvas de supervivencia a gran variedad de situaciones, evitando utilizar un modelo paramétrico incorrecto.
- Los resultados son robustos.
- Al no estar especificada la función de riesgo basal no es posible estimar medidas absolutas de efecto en todos los puntos de tiempo.
- La asunción de que los riesgos son proporcionales en el tiempo dificulta la evaluación de efectos dependientes del tiempo.

El objetivo del modelo de Cox es comparar la tasa de riesgo de que suceda el evento en diferentes grupos en un determinado momento (95). Se parte de que los riesgos son proporcionales a lo largo del tiempo, es decir que dos tasas de riesgo cualquiera estimadas por el modelo serán proporcionales en el tiempo (92). Por tanto, la HR o razón de riesgos, expresada como:

$$HR = \frac{tX}{tX'} = \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j(X'j - Xj)\right) = \exp(\hat{\beta})$$

En el numerador se encuentra el grupo de mayor riesgo y en el denominador el de menor riesgo. Como se puede apreciar, dicha ratio *no depende de la función de riesgo basal* sino sólo de los valores de la variable X. Esto se traduce en que la diferencia en el riesgo entre dos grupos con diferentes valores de una variable de exposición *no depende del tiempo*, sino que HR es constante en el tiempo (93).

El modelo de Cox puede expresarse como funciones de supervivencia. Para ello, se ajustan dichas curvas teniendo en cuenta la parte paramétrica y resultan en un trazo de funciones escalonadas (89).

### Estimación de máxima verosimilitud

Se trata de una técnica básica de estimación que se utiliza para determinar el valor de los parámetros en diferentes modelos estadísticos como el modelo de Cox. Se calculan todos los posibles valores de dicho parámetro y se elige como la mejor estimación aquel valor que hace que el resultado observado sea más probable que suceda (96).

Entre sus propiedades se encuentran que cuando el tamaño muestral es grande las estimaciones de máxima verosimilitud siguen una distribución aproximadamente normal. Además, la estimación obtenida es habitualmente la

más precisa, es decir la de menor varianza. Por ello, es necesario calcular la varianza en este análisis (96).

### Análisis de interacción

Cuando hay interacción entre dos variables significa que el efecto de una covariable sobre la variable dependiente está influido por el valor de una segunda covariable. Esta interacción puede ser aditiva (cuando el efecto de 2 variables juntas es mayor a la suma de los efectos individuales) o multiplicativa (cuando el efecto de dos variables juntas es mayor al producto de los efectos individuales). Si hay interacción entre dos variables habrá que tenerlo en cuenta al interpretar los resultados y realizar un análisis estratificando por dichas variables (97).

Para hacer la prueba de hipótesis de interacción se puede incluir un término en el modelo (una nueva variable que resulta de multiplicar el valor de ambas variables para cada individuo). Posteriormente se puede utilizar la razón de verosimilitud para analizar si la interacción añade información significativa que ayude a explicar mejor el modelo y, en su caso, valorar cuál de los dos modelos (el que contiene la nueva variable de interacción vs. el que no la contiene) ofrece un ajuste mejor (92,97,98).

### Razón de verosimilitud (likelihood ratio, LR)

El objetivo de un modelo es encontrar los valores para los parámetros (coeficientes) que hacen los datos más probables, es decir aquellos valores que hagan que el resultado observado sea más probable que suceda. La razón de verosimilitud compara dos modelos que compiten entre sí (también se llaman modelos anidados ya que uno de ellos –el más grande, con mayor número de

variables– contiene al otro –el más pequeño, con menor número de variables) para ver si alguno de ellos tiene mejor ajuste. Se compara si la diferencia en verosimilitud es significativa y, por tanto, si la interacción tiene un efecto en la explicación del modelo (98).

Muchos procedimientos utilizan el logaritmo de la verosimilitud al ser más fácil de interpretar; el log siempre tendrá valor negativo y los valores cercanos a 0 significarán que ajusta mejor (98).

En la razón de verosimilitud se calculan dos modelos y se compara el ajuste de uno con el ajuste del otro. Habitualmente al quitar variables predictoras el ajuste será peor, pero es necesario evaluar si esta diferencia en el ajuste del modelo es estadísticamente significativa. La razón de verosimilitud compara el log de la verosimilitud de los 2 modelos. Si la diferencia es estadísticamente significativa esto significará que el modelo menos restrictivo, esto es, el que tiene más variables tendrá mejor ajuste (98).

La razón de verosimilitud viene dada por la siguiente ecuación:

$$LR = -2 \ln \left( \frac{L(m1)}{L(m2)} \right) = 2 (\loglik(m2) - \loglik(m1))$$

Donde:  $L(m^*)$  es la verosimilitud del modelo  $m^*$  y  $\loglik(m^*)$  es el log natural de la verosimilitud del modelo  $m^*$ .

El test estadístico resultante tiene distribución Chi-cuadrado con  $n$  grados de libertad ( $n = n^{\circ}$  de variables eliminadas del modelo) (98).

### Aplicación en la Tesis Doctoral

En esta Tesis Doctoral se ha utilizado el modelo de Cox para calcular HR de demencia por niveles de adhesión al patrón de DM medido mediante el índice rMED.

Además, se llevó a cabo un análisis de interacción para evaluar la posible modificación del efecto de la asociación entre el índice de DM rMED y la demencia por alguna de las siguientes variables: sexo, nivel educativo, tabaquismo y obesidad. Para establecer posibles interacciones de acuerdo con niveles de estas variables se utilizaron pruebas de razón de verosimilitud (*LR*) para la comparación de los modelos con y sin el término de interacción correspondiente (rMED <sub>[categorico]</sub> X variable modificadora del efecto).

### **Modelos paramétricos de supervivencia**

A pesar de las numerosas ventajas del modelo de Cox, una de sus mayores limitaciones es la incapacidad para definir la función de riesgo basal por lo que no permite modelizar el riesgo absoluto. Así, los trazados obtenidos mediante dicho modelo de las funciones de supervivencia son escalonados y su aplicación es dificultosa cuando los riesgos no son proporcionales.

Además del modelo de Cox hay otros modelos multivariantes que pueden utilizarse en ciencias de la salud como son los modelos paramétricos convencionales. Estos tienen diversas ventajas frente al modelo de Cox (89):

- Proporcionan estimaciones suavizadas, sin escalones, de la función de supervivencia y de riesgo basal.
- Permiten estimar HR dependientes del tiempo.

- Permiten modelizar utilizando diferentes escalas (ej. *odd* o *probit*) para construir modelos eficientes y sencillos.
- Se pueden aplicar para estudiar supervivencia relativa.
- Permiten realizar predicciones fuera de la muestra en estudio, por ejemplo, para valorar un modelo en una muestra independiente.
- Además, permiten utilizar diferentes variables de tiempo.

Existen diferentes modelos paramétricos convencionales entre los que se encuentran el exponencial, Weibull o log-normal. Sin embargo, estos modelos pueden no ser lo suficientemente flexibles para representar de forma óptima datos reales. Por esta razón el modelo de Cox es más utilizado que los métodos paramétricos (89).

Por ello, se han desarrollado otros modelos multivariantes como el propuesto por Royston y Parmar (RP), que ha sido utilizado en esta Tesis Doctoral. Se trata de un modelo paramétrico flexible que permiten modelar datos censurados utilizando una función polinómica de ‘*splines*’ cúbicos restringidos para definir la función de riesgo basal  $h_0(t)$ . Esto permite estimar medidas absolutas de efecto en todos los puntos de tiempo, al contrario que los modelos semiparamétricos en los cuales  $h_0(t)$  no está definida. También permite evaluar efectos dependientes del tiempo y ser utilizado en diferentes escalas (88,89).

Los ‘*splines*’ cúbicos son funciones definidas a trozos por polinomios que se utilizan para interpolar, es decir, dado un conjunto de datos cuando queremos encontrar una “aproximación” entre ese conjunto de puntos. Un *spline* cúbico natural es una función curvilínea compuesta por 3 o más segmentos definidos mediante polinomios. Los límites de cada segmento se llaman nodos. Entre 2

nodos consecutivos la curva tiene la forma de un polinomio cúbico. La función tiene morfología de línea recta antes del primero y después del último nodo y tiene morfología continua y suavizada entre los diferentes nodos. Los ‘*splines*’ permiten interpolar y obtener curvas de morfología suavizada. Un modelo de ‘*splines*’ cúbicos restringidos es un modelo de regresión lineal múltiple. Estos modelos amplían la flexibilidad de modelos de regresión y también son útiles en regresión logística y en análisis de supervivencia. Además, sus características permiten simplificar los cálculos de odds ratios y riesgos relativos (97).

Características de los modelos de RP (88,89):

- Son útiles cuando los riesgos no son proporcionales y la visualización de la función de riesgo es más sencilla.
- Las estimaciones de los HR a efectos prácticos son comparables con las obtenidas mediante el modelo de Cox. Además, permite estimar variaciones en las HR a lo largo del tiempo.
- Permite calcular la función de riesgo basal y estimar el riesgo absoluto.
- Su característica fundamental es la flexibilidad respecto a las formas de distribución de supervivencia que pueden modelizar. Permiten obtener curvas más suavizadas y fáciles de interpretar que las obtenidas con el modelo de Cox.
- Además, la estimación de parámetros se hace mediante estimación de máxima verosimilitud, al igual que en el modelo de Cox.
- No es necesario dividir la escala de tiempo como en otros métodos.
- La modelización se realiza a nivel individual, es decir, no requiere agrupar.
- Se pueden obtener predicciones e intervalos de confianza con facilidad.

- La principal ventaja que ofrece es que se trata un modelo de análisis de supervivencia paramétrico y permite abordar un amplio rango de aplicaciones.

#### Aplicación en la Tesis Doctoral

En primer lugar, se han utilizado para modelar el riesgo acumulado de demencia por edad para hombres y mujeres por separado, ya que proporciona curvas suavizadas.

Además, se han utilizado para estimar el riesgo de aparición de demencia y subtipos y establecer si hay asociaciones independientes con las variables estudiadas en relación con la demencia. Para realizar este análisis, se utilizó la edad como escala de tiempo y se ajustó por centro. Las variables incluidas fueron: centro, sexo, nivel educativo, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, IMC, circunferencia abdominal, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, infarto de miocardio, ictus y cáncer.

También se ha utilizado la transformación mediante ‘*splines*’ cúbicos del índice de DM rMED para analizar posibles asociaciones no lineales entre la DM y demencia.

Por último, se han utilizado para estimar efectos dependientes del tiempo de la adhesión a la DM sobre el riesgo de demencia, representando HR para adhesión alta frente a baja (rMED alto vs. bajo) a lo largo del tiempo de seguimiento.

#### 6.3.4.2. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA E INCIDENCIA DE DEMENCIA

Para calcular el riesgo de demencia en función de la adhesión al patrón de DM, se estimaron HR de demencia y subtipos mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por sexo y edad para las variables categórica y continua del índice rMED (Tablas 2 y 3) (91).

En primer lugar, se calcularon los HR para las categorías de adhesión media y alta al índice de DM rMED comparadas con adhesión baja y también por cada 2 puntos de aumento del índice rMED como variable continua (Tabla 2) (91).

En segundo lugar, se analizaron posibles asociaciones no lineales entre la DM y demencia tras la transformación de la exposición (índice rMED) mediante ‘*splines*’ cúbicos restringidos. El número de puntos de inflexión (*‘knots’*) se definió en 2 (localizados en los percentiles 33<sup>o</sup> y 66<sup>o</sup>), tras evaluar un número variable entre 1 y 4, como el número que minimizaba el AIC del modelo final de Cox (Figura 1) (91).

Se construyeron un modelo básico y un modelo multivariante ajustado por tabaquismo, IMC, circunferencia abdominal, actividad física, hipertensión, hiperlipidemia, consumo de café y te, ingesta diaria de huevos, tartas y galletas y, en mujeres, menopausia, consumo de anticonceptivos y de terapia hormonal sustitutiva (Tabla 2) (91).

El supuesto de riesgos proporcionales se evaluó mediante una prueba de  $X^2$  global sobre la desviación de los residuos de Schoenfeld de las variables del modelo y mediante la inspección visual de los gráficos log-log que representaban

el  $\ln$  ( $-\ln(\text{probabilidad de supervivencia})$ ) en función del  $\ln$  (tiempo de análisis) ( $\ln$ , logaritmo neperiano). Los supuestos de proporcionalidad se cumplieron en todos los casos tanto para el modelo global como para las variables de exposición (rMED continuo o categórico) (91).

Posteriormente, los análisis se repitieron con estratificación por sexo y subtipo de demencia.

También se evaluó la posible modificación del efecto de la asociación entre el índice de DM rMED y demencia por alguna de las siguientes variables: sexo, nivel educativo, tabaquismo y obesidad. Para establecer posibles interacciones de acuerdo con niveles de estas variables se utilizaron pruebas de razón de verosimilitud ( $LR$ ) para la comparación de los modelos con y sin el término de interacción correspondiente (rMED <sub>[categórico]</sub> x variable modificadora del efecto) (Tabla 4) (91).

Por último, se evaluó el efecto dependiente del tiempo mediante modelos multivariantes de RP con 3 grados de libertad representando la variación en el HR a lo largo del tiempo para una puntuación del índice de DM rMED alta comparadas con baja (Figura 2).

Adicionalmente, se realizaron análisis suplementarios para evaluar la robustez de los resultados al excluir los componentes del índice rMED ítem por ítem (Figura S2), al realizar diferentes modelos multivariantes con diferentes niveles de ajuste (Figura S3), a otros análisis de sensibilidad para evaluar la posibilidad de causación inversa y a otros índices de DM (índices arMED, MDS y aMED) (Figuras S4 y 5). Finalmente, se realizó una estratificación del análisis

en función de la plausibilidad de la ingesta energética declarada para evaluar la posibilidad de clasificación errónea de la exposición dietética (Figura S6) (91).

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA/SE v.14 (STATA Corp., College Station, Texas, EUA). Todos los test tuvieron 2 colas y se utilizó la probabilidad de error de tipo I convencional del 5% ( $\alpha = 0,05$ ) para establecer la significación estadística (91).





RESUMEN GLOBAL DE  
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 7. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS Y

### DISCUSIÓN

La presente Tesis Doctoral se divide en tres partes: en primer lugar, el procedimiento llevado a cabo para validar los casos incidentes de demencia, así como la validez de los códigos utilizados (o protocolo de validación); en segundo lugar, el análisis de la incidencia de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España; por último, la tercera parte expone el análisis de la relación entre la adhesión a un patrón de DM y el riesgo de aparición de demencia en esta cohorte. Cada una de estas tres partes constituyen un artículo de los tres que componen esta Tesis Doctoral. Los resultados obtenidos han sido descritos de forma detallada en cada uno de dichos artículos.

Así pues, en el artículo 1 se describen los resultados relativos a sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los códigos utilizados para identificar casos incidentes de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España. En el artículo 2 se describen los resultados de TI por grupos de edad y por sexo, así como las tasas estandarizadas por edad y los resultados de incidencia acumulada obtenidos en la cohorte de demencia EPIC-España. Por último, en el artículo 3, se describe la asociación hallada entre la adhesión a un patrón descrito de DM y el riesgo de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España.

A continuación, se realizará un breve resumen de los resultados de este trabajo. Para ello nos apoyaremos en las tablas y figuras correspondientes de cada artículo. Se indicará cada tabla o figura seguida de la referencia de dicho artículo.

## 7.1. RESUMEN DE RESULTADOS

En este estudio de cohortes, la estimación de TI fue factible mediante la revisión de historias clínicas utilizando el protocolo de validación de casos diseñado a tal efecto.

La validación de casos incidentes de demencia se llevó a cabo en primer lugar en la cohorte EPIC-Murcia (82). Tras evaluar la factibilidad del protocolo de validación de casos diseñado y la utilidad de los códigos seleccionados, publicadas en el primer artículo que compone esta Tesis, se realizó el mismo proceso en las cohortes de Guipúzcoa y Navarra.

La calidad de los datos obtenidos de las historias clínicas fue media o alta en la mayoría de los casos incidentes validados (82,5%) y casi todos los casos fueron considerados diagnósticos probables (95%). En este punto es importante resaltar que al diagnóstico de certeza únicamente se llega mediante autopsia (18), por lo que el nivel de certeza probable es el mayor nivel de certeza clínico al que se puede aspirar.

Los códigos seleccionados fueron útiles para identificar los casos incidentes de demencia, sobre todo los códigos P70, los códigos CIE y los de prescripción de fármacos antidemencia y combinaciones de dichos códigos; estos últimos fueron los códigos más útiles al utilizarlos como código aislado (Tablas 4 y 5) (82). Aun así, nuestro método de validación de casos no se basó en códigos únicamente sino en la revisión de la historia clínica y la evaluación de la validez de estos se realizó *a posteriori* para identificar aquellos códigos más rentables que permitieran optimizar el proceso en caso de ser necesario.

Además, se proporcionaron datos de incidencia de demencia en tres áreas geográficas de nuestro país, con representación del norte (Guipúzcoa y Navarra) y el sur (Murcia) del país tras un tiempo de seguimiento medio de 21,5 años. Las TI de demencia y subtipos de demencia aumentaron exponencialmente con la edad, con el mayor incremento a partir de los 75 años y la EA fue la primera causa de demencia. Las TI globales en personas de 65 años o más fueron 4,2 (IC 95%: 3,9-4,5) y 2,8 (2,6-3,1) casos por 1.000 p-a para demencia y EA, respectivamente (Tabla 2) (57).

Se observó también que las TI globales fueron mayores en mujeres para demencia y EA mientras que en hombres fueron mayores para demencia no-EA (Tabla 2 y Figura 2) (57). En el análisis de incidencia acumulada se demostró que tras 20 años de seguimiento un 10,1% de participantes con entre 60 a 65 años en el momento del reclutamiento desarrollaron demencia y un 7,5% desarrollaron EA (Figura 2 y Tabla 4) (57).

Por último, los resultados del análisis multivariante mostraron que el nivel educativo bajo, la diabetes y la dislipemia se asociaron a un mayor riesgo de demencia, mientras que el alcohol mostró una asociación inversa (Tabla 5) (57).

En cuanto al análisis de la relación entre DM y demencia los resultados mostraron que una mayor adhesión al patrón de DM medido a través del índice rMED (72) se asoció con una reducción del riesgo de demencia del 20% (HR = 0,80, IC95%: 0,60–1,06), y que cada incremento de 2 puntos del índice rMED como variable continua se asoció con una reducción del riesgo de demencia del 8% (HR = 0,92, 0,85–0,99,  $p = 0.021$ ). Esta tendencia inversa fue significativa en mujeres, pero no en hombres y la relación mostró una morfología no lineal con

una pendiente más pronunciada en niveles de adhesión más bajos del rMED (Tabla 2 y Figura 1) (91).

Con respecto a los subtipos, esta asociación fue más fuerte para demencia EA en mujeres con un 48% (IC95%:0–73%) menos de riesgo en aquellos participantes con una adhesión alta comparada con adhesión baja al patrón de DM. Asimismo, los resultados sugirieron que esta relación favorable también aparecía con la EA en el caso de los hombres. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 3) (91). De nuevo, en el caso de no-EA la relación fue no lineal con una pendiente más pronunciada en niveles de adhesión más bajos del rMED (Figura S5) (57).

Además, los resultados del análisis multivariante sugirieron una posible heterogeneidad para la educación, aunque no fueron significativos ( $P$  de interacción= 0,055). Se encontró que, entre aquellos con estudios primarios, los participantes con una adhesión media o alta al patrón de DM presentaron una reducción del riesgo de demencia del 20%. Estos resultados no fueron consistentes entre aquellos participantes con nivel educativo alto. Por último, no se encontró heterogeneidad por sexo, tabaquismo o estatus ponderal (Tabla 4) (91).

Por último se estudiaron los efectos dependientes del tiempo para la asociación entre el índice rMED y demencia que mostraron que los  $HR < 1$  aparecieron tras un largo tiempo de seguimiento (~18 años) (Figura S5) (91).

## 7.2. APORTACIÓN DE LA TESIS AL CONOCIMIENTO

### PREVIO

Esta Tesis proporciona diferentes aportaciones al conocimiento previo. En primer lugar, se ha desarrollado un método factible, relativamente sencillo y económico para la identificación de casos de demencia en cohortes sin valoración cognitiva en el reclutamiento mediante la información disponible en las historias clínicas. Este punto es interesante ya que, teniendo en cuenta que los estudios de cohortes son costosos en tiempo y económicamente, este método permite aprovechar la información de grandes cohortes de las que no se dispone de valoración cognitiva porque inicialmente fueron diseñadas con otro objetivo.

El protocolo de validación de casos de la cohorte de demencia de EPIC-España fue desarrollado inicialmente en la cohorte EPIC-Murcia y, posteriormente utilizado para la identificación de casos en Navarra y Guipúzcoa. El protocolo utilizaba códigos de diferentes clasificaciones para la identificación de casos potenciales y en a continuación se realizaba la revisión de historias clínicas. Algunos estudios previos han utilizado códigos de la CIE para el diagnóstico de demencia, como por ejemplo el trabajo de Chien *et al.* que utilizó códigos de la CIE-9 para llevar a cabo el estudio de la prevalencia e incidencia de demencia en Taiwan (99). Otros estudios como el *Rochester Epidemiology Project* han utilizado códigos para identificar casos posibles de demencia (100) y otras patologías neurológicas (101,102) en bases de datos y posteriormente han llevado a cabo la validación de los casos mediante la revisión de historias clínicas. Este planteamiento es similar al que utilizamos nosotros en este trabajo. Además, diversos estudios previos han demostrado la validez de los códigos de

la CIE-9 y CIE-10 para la identificación de casos de demencia en estudios de cohortes (103–107).

En segundo lugar, se han proporcionado datos de incidencia por subtipo de demencia, edad y sexo en una cohorte española de gran tamaño muestral y tiempo de seguimiento, la mayor de nuestro país hasta el momento. Además, es el primer estudio que proporciona información homogénea sobre regiones del norte y del sur de España y uno de los pocos disponibles en la región mediterránea. A pesar de la importancia de la demencia como prioridad en Salud Pública, los datos epidemiológicos a nivel mundial son escasos y la mayoría datan de hace dos décadas (108). Asimismo, es de gran importancia disponer de datos de incidencia con variabilidad geográfica para establecer la magnitud del problema y poder plantear políticas preventivas.

La incidencia de demencia ha sido evaluada en estudios procedentes en su mayoría de Norteamérica (12,109–111) y de Europa (112–115), siendo la evidencia escasa en países mediterráneos y, especialmente, en España (8–10,116–118).

Las TI obtenidas en nuestro estudio han sido similares a las publicadas previamente en España y ligeramente inferiores a las TI del resto de Europa. Este punto también es de gran importancia. Entre otras cosas, la OMS, en su *Plan de Acción Global de Salud Pública en Respuesta a la Demencia 2017-2025* incluye la investigación epidemiológica indicando que es de vital importancia continuar aportando datos actualizados y de calidad como paso previo al desarrollo de políticas de Salud Pública (4,5). Además, como se había publicado previamente en la literatura, con este estudio se refuerza la relación entre el bajo

nivel educativo, la diabetes y la dislipemia con la aparición de demencia siendo estos factores potencialmente modificables. Por otra parte, en nuestro estudio se encontró una relación inversa con el alcohol que, aunque ha sido publicada previamente en la literatura se debe interpretar con cautela (9).

En tercer lugar, los resultados obtenidos apoyan las conclusiones de estudios previos a favor de un rol protector de la DM en el desarrollo del deterioro cognitivo o la demencia. Además, estos resultados son especialmente destacables, dado que este estudio ha sido llevado a cabo en un país mediterráneo donde el patrón de DM es el patrón dietético dominante y donde, hoy en día, es más cercano al patrón de DM original. En nuestra cohorte, los participantes con alta adhesión al patrón de DM presentaron una reducción del 20% del riesgo de demencia, siendo esta asociación significativa en mujeres, pero no en hombres. Además, los resultados obtenidos sugieren una relación dosis-respuesta con una mayor reducción del riesgo a medida que aumenta la adhesión al patrón de DM. Además, este efecto potencialmente protector de la DM fue mayor en aquellos participantes con bajo nivel educativo, en mujeres y en no fumadores en nuestro estudio.

La asociación que encontramos solo se puso de manifiesto tras excluir a aquellos participantes con errores en la declaración de la ingesta, quedando una muestra de 16.160 participantes para el análisis. Los errores en la declaración de la ingesta que implican una estimación incorrecta de la ingesta energética son una fuente de sesgos en los estudios de epidemiología nutricional ya que pueden clasificar erróneamente a los participantes, ya sea por defecto o por exceso y pueden afectar a la fiabilidad y validez de las estimaciones pudiendo distorsionar o atenuar las relaciones entre dieta y enfermedad (119). De hecho, se han

desarrollado diferentes métodos para minimizar el efecto de estos errores en estudios epidemiológicos (48,120). La declaración de la ingesta energética se puede considerar plausible o implausible atendiendo a la relación entre la ingesta energética total o gasto de 24 horas teórico y la ingesta energética diaria estimada a partir de distintos métodos de evaluación dietética. A todos los participantes de EPIC-España se les evaluó la plausibilidad dietética (49), por lo que se pudo tener en cuenta esta variable y restringir el estudio a los participantes con una ingesta dietética fiable.

La evidencia disponible hasta el momento sugiere que la DM tiene un papel protector sobre la cognición, que ha sido demostrado en estudios de cohortes tanto en países mediterráneos (45,46,121), como en países no mediterráneos (47). Sin embargo, las publicaciones sobre demencia o EA son escasas y la evidencia no concluyente, habiendo estudios con resultados positivos (44,45,64,65,67,122,123) y otros con resultados negativos (124,125). Nuestro estudio aporta evidencia a favor del papel protector de la DM en la reducción del riesgo de demencia en un estudio de cohortes de un país mediterráneo, con gran tamaño muestral y tiempo de seguimiento además de una evaluación dietética exhaustiva y minuciosa.

### 7.3. APLICABILIDAD E IMPORTANCIA DE LOS RESULTADOS EN LA PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral son de gran interés por su aplicabilidad y su potencial utilidad en la prevención de demencia y la promoción de hábitos de vida saludables. Se pone de manifiesto que la demencia es un problema de gran importancia y se aporta información actualizada sobre la incidencia de demencia y subtipos en una cohorte mediterránea, lo cual como se ha comentado en el apartado previo, es fundamental para establecer la magnitud del problema como paso previo al desarrollo de políticas preventivas.

Además, se han identificado factores potencialmente modificables que se asocian a un aumento del riesgo de demencia, como son el bajo nivel educativo, la diabetes mellitus y la dislipemia. Además, se ha puesto de manifiesto el papel protector que ejerce la DM sobre la demencia.

Estos resultados son de notable interés, dado que permiten, junto con la evidencia previa publicada, establecer recomendaciones sobre instauración o modificación de estilos de vida en la población adulta que puedan resultar en una disminución del riesgo de demencia a largo plazo.

Además, destaca la importancia del nivel educativo, siendo crucial fomentar y desarrollar políticas y programas que garanticen que la población tenga un mayor nivel educativo ya que ha demostrado ser un factor protector sobre el deterioro cognitivo y la demencia.

Esto, sumado a políticas y estrategias destinadas a prevenir y a tratar los factores de riesgo como diabetes y dislipemia, promoviendo estilos de vida saludables, así como mediante las recomendaciones dietéticas oportunas y con políticas que faciliten y permitan que la población presente una mayor adhesión a la DM podría tener un notable impacto en la reducción del riesgo o retraso en la instauración de demencia.

## 7.4. RECOMENDACIONES

De los resultados obtenidos y de la revisión de la literatura se proponen las siguientes recomendaciones, cuyos objetivos fundamentales han de ser promover comportamientos saludables, facilitar que las opciones saludables sean las más accesibles, así como apoyar esto con modelos socioculturales saludables utilizando herramientas como la educación para la salud o las políticas preventivas.

**Recomendaciones sobre DM (DM):** Se debería promover la adopción de un patrón de DM por parte de la población.

**Recomendaciones sobre estilos de vida:** Se deberían fomentar estilos de vida saludables en toda la población y a todas las edades y, además, intentar garantizar la equidad entre grupos en situación de riesgo (colectivos vulnerables). En este sentido se deberían desarrollar medidas con el objetivo de intentar mejorar la dieta, promover la actividad física y disminuir el sedentarismo. También se deberían desarrollar medidas para prevenir, así como para diagnosticar y tratar precozmente la obesidad, la diabetes, la dislipemia y la hipertensión arterial. Además, se debería promover el abandono del tabaco y el consumo de alcohol y, por último, promover el envejecimiento activo y saludable, así como el entrenamiento cognitivo.

**Recomendaciones sobre educación:** Dado que está claro el papel crucial que juega el nivel educativo sobre el riesgo de demencia, es fundamental garantizar el mayor nivel educativo posible para toda la población y promover y facilitar que los individuos alcancen el mayor nivel de estudios posible en cada caso.

Además, el nivel de estudios también juega un papel de gran importancia en la adopción de medidas preventivas y de promoción de la salud por parte de los individuos de la población ya que facilita la comprensión de la importancia de dichas medidas, así como en la adopción de un rol activo en la preocupación por su salud y, en consecuencia, en su autocuidado.

Además de promover la educación hasta la edad adulta, también se debería promover la educación o, al menos, el entrenamiento cognitivo en personas de mayor edad, a través del desarrollo de actividades adecuadas a las características de cada grupo de edad.

## 7.5. IMPACTO POTENCIAL DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN EL CAMBIO DE ESTILOS DE VIDA Y EL RIESGO DE DEMENCIA

La situación vivida a lo largo de la pandemia, con la consecuente modificación en los estilos de vida, de mantenerse en el tiempo podría tener consecuencias negativas a largo plazo, incrementando el riesgo de demencia (126).

En primer lugar, la adopción de un estilo de vida más sedentario favorecido mediante el teletrabajo, así como el confinamiento domiciliario junto con la prohibición inicial de realización de actividad física al aire libre han limitado la actividad física desempeñada por la población (127–129).

Además, el confinamiento debido a la pandemia puede haber influido en la dieta. En ciertos casos puede haber aumentado el consumo de alimentos de conveniencia lo que habitualmente se suele asociar con un mayor sedentarismo y conlleva un aumento de la grasa corporal (127–129).

Por otra parte, durante la pandemia ha cambiado el esquema organizativo sanitario. Se han derivado la mayor parte de recursos sanitarios a los servicios de emergencia debido a la alta demanda que ha ocasionado la infección por *SARS-Cov-2* y se ha disminuido la atención a pacientes con enfermedades crónicas y degenerativas (130). Esto ha supuesto que la pandemia haya conducido a un empeoramiento del control de factores de riesgo cardiovascular con empeoramiento del control glucémico de pacientes diabéticos (131) así como un incremento de la obesidad (128).

Todo lo comentado previamente, incluyendo el peor control de patologías crónicas como la diabetes, el empeoramiento de la dieta, el sedentarismo y el aumento de la obesidad, puede motivar, en caso de no ser solventado a corto plazo un mayor riesgo de demencia, ya que se ha demostrado que los factores de riesgo en la edad media de la vida aumentan el riesgo de demencia con la edad (132).

Tampoco son desdeñables las consecuencias a nivel psicológico y emocional que está generando la situación de preocupación e incertidumbre de la pandemia así como del aislamiento debido al confinamiento (126,128). Teniendo en cuenta que la depresión es un factor de riesgo de demencia (1), este hecho también debería ser tenido en cuenta, aunque este punto excede el alcance de este trabajo.

Por último, el confinamiento ha conducido a una aceleración del deterioro cognitivo en pacientes con DCL y demencia (133). Esta aceleración del DCL también es un factor que podrá repercutir en un incremento de la incidencia de demencia a más corto plazo.



## RESUMEN GLOBAL DE CONCLUSIONES

## 8. RESUMEN GLOBAL DE CONCLUSIONES

### 8.1. CONCLUSIONES GENERALES:

- 1) Este trabajo demostró la factibilidad de llevar a cabo la identificación de casos incidentes de demencia en la cohorte EPIC-España, lo que puede servir de modelo para otras cohortes similares.
- 2) Las TI de demencia encontradas fueron similares a las publicadas previamente en España.
- 3) El estudio de la asociación entre la adhesión a un patrón de DM y el riesgo de demencia reveló una asociación inversa con una reducción del 20% del riesgo de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España entre los participantes con una puntuación alta en el índice de DM utilizado frente a aquellos que puntuaron en la categoría más baja.

## 8.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS:

### 1) **Conclusión del artículo 1:**

1.1) La identificación de casos incidentes de demencia y sus subtipos a partir del enlace de registros con bases de datos sanitarias y revisión de historias clínicas fue factible en la cohorte de demencia EPIC-España.

1.2) Nuestro protocolo de validación de casos ha demostrado ser útil para la identificación de casos incidentes de demencia en ausencia de evaluación cognitiva en el reclutamiento y podría ser utilizado en aquellas cohortes que carezcan de evaluación cognitiva basal.

### 2) **Conclusiones del artículo 2:**

2.1) Las tasas de incidencia de demencia en la cohorte de demencia de EPIC-España fueron más bajas que las publicadas previamente en otros estudios de países mediterráneos o de Norteamérica y similares a las previamente estimadas en España y en países del norte de Europa.

2.2) El 9% de los varones y el 12,5% de mujeres con edades comprendidas entre 60-65 años al reclutamiento de la cohorte sufrieron demencia tras 20 años.

2.3) Los factores modificables asociados a demencia fueron el bajo nivel educativo, la diabetes y la hiperlipidemia. Por el contrario, el consumo de alcohol mostró una asociación inversa con el riesgo de demencia.

### 3) **Conclusiones del artículo 3:**

3.1) La adhesión a un patrón de DM se asoció con un 20% menos de riesgo global de demencia en la cohorte de demencia EPIC-España, un estudio mediterráneo que incluyó más de 16.000 participantes seguidos durante más de 20 años. Las asociaciones fueron más robustas para

demencia no-EA en mujeres y para EA en hombres y entre participantes con menor nivel educativo.

3.2) Las asociaciones significativas fueron reveladas tras excluir informadores erróneos y requirió un largo tiempo de seguimiento. Los estudios de cohortes con suficiente número de casos y tiempo de seguimiento contribuirán a reforzar la evidencia del papel de la DM en la prevención de deterioro cognitivo, demencia y EA.





## TRABAJOS PUBLICADOS

## 9. TRABAJOS PUBLICADOS

### 9.1. ARTÍCULO 1

#### **Referencia**

Andreu-Reinón ME, Gavrilá D, Chirlaque MD, Colorado-Yohar SM, Amiano P, Ardanaz E, Navarro-Mateu F, Navarro C, Huerta JM. Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):63-73. doi:10.1159/000493209. PMID: 30476922.

#### **Dirección url**

<https://www.karger.com/Article/FullText/493209>

#### **Información de la revista y criterios de calidad**

*Nombre y abreviatura de la revista:*

- Nombre: *Neuroepidemiology*
- Abreviatura *Journal Citation Reports (JCR): NEUROEPIDEMIOLOGY*

*Factor de impacto JCR 2018: 2,689*

*Área temática JCR: "Neurology (Clinical)".*

*Posición y cuartil JCR 2018: 53/186. Q2.*

#### **Fecha de envío. Fecha de aceptación**

El manuscrito fue recibido el 29 de enero de 2018. Fue aceptado el 25 de agosto de 2018 y publicado online el 26 de noviembre de 2018.

**Abstract**

**Background:** Cohort studies generally focus on a particular disease, although they offer the possibility of evaluating different outcomes with minimal additional investment. The objective of this study was to describe the methodology used to assess dementia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Murcia study.

**Methods:** The EPIC-Murcia cohort consists of 8,515 healthy participants (68% women, aged 30–70 years), recruited between 1992 and 1996 and followed up for over 20 years. Incident cases were ascertained by a 2-step protocol: a record linkage with health databases to identify potential events and a review of medical records of potential cases to validate incident cases. **Results:** Overall, 1,202 potential cases were identified, and 275 dementia cases were validated. Medical reports were the source of information in 243 cases, with complete neurological information in 227, and a high degree of certainty of the diagnosis in 229 cases. P70 (dementia code) and/or antidementia drugs and/or ICD codes identified 259 cases (sensitivity: 94.2%, 95% CI 90.7–96.6; specificity: 98.1%, 95% CI 97.8–98.4). **Conclusion:** Ascertainment of incident dementia in the EPIC-Murcia cohort study was feasible using information from medical records. This systematic 2-step validation protocol is proposed as a feasible way to ascertain dementia in cohort studies originally designed for other endpoints.

**Keywords:** Dementia; Alzheimer; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Cohort study; Case ascertainment; Spain

## 9.2. ARTÍCULO 2

### **Referencia**

Andreu-Reinón ME, Huerta JM, Gavrilá D, Amiano P, Mar J, Tainta M, Ardanaz E, Larumbe R, Navarro C, Colorado-Yohar SM, Navarro-Mateu F, Chirlaque MD. Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(2):543-555. doi: 10.3233/JAD-200774. PMID: 33016917.

### **Dirección url**

<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad200774>

### **Información de la revista y criterios de calidad**

*Nombre y abreviatura de la revista:*

- Nombre: *Journal of Alzheimer's Disease*
- Abreviatura JCR: *J. ALZHEIMERS DISEASE*

*Factor de impacto JCR 2020: 4,472.*

*Área temática JCR: "Neurosciences".*

*Posición y cuartil JCR 2020: 94/273. Q2.*

### **Fecha de envío. Fecha de aceptación**

El manuscrito fue recibido el 20 de abril de 2020. Fue aceptado el 20 de agosto de 2020 y publicado online el 10 de noviembre de 2020.

**Abstract**

Background: Dementia has become a public health priority as the number of cases continues to grow worldwide.

Objective: To assess dementia incidence and determinants in the EPIC-Spain Dementia Cohort.

Methods: 25,015 participants (57% women) were recruited from three Spanish regions between 1992-1996 and followed-up for over 20 years. Incident cases were ascertained through individual revision of medical records of potential cases. Crude and age-adjusted incidence rates (IR) of dementia and sub-types (Alzheimer's disease (AD), and non-AD) were calculated by sex. Neelson-Aalen cumulative incidence estimates at 10, 15, and 20 years were obtained for each sex and age group. Multivariate Royston-Parmar models were used to assess independent determinants.

Results: Global IR were higher in women for dementia and AD, and similar by sex for non-AD. IR ranged from 0.09 cases of dementia (95% confidence interval: 0.06–0.13) and 0.05 (0.03–0.09) of AD per 1000 person-years (py) in participants below 60 years, to 23.2 (15.9–33.8) cases of dementia and 14.6 (9.1–33.5) of AD (per 1000 py) in those  $\geq 85$  years. Adjusted IR were consistently higher in women than men for overall dementia and AD. Up to 12.5% of women and 9.1% of men 60–65 years-old developed dementia within 20 years. Low education, diabetes, and hyperlipidemia were the main independent predictors of dementia risk, whereas alcohol showed an inverse association.

Conclusion: Dementia incidence increased with age and was higher among women but showed no geographical pattern. Dementia risk was higher among

subjects with lower education, not drinking alcohol, and presenting cardiovascular risk factors.

**Keywords:** Alzheimer's disease; cohort study; dementia; EPIC-Spain, epidemiology; incidence; risk factors

### 9.3. ARTÍCULO 3

#### **Referencia**

Andreu-Reinón, M.E.; Chirlaque, M.D.; Gavrila, D.; Amiano, P.; Mar, J.; Tainta, M.; Ardanaz, E.; Larumbe, R.; Colorado-Yohar, S.M.; Navarro-Mateu, F.; Navarro, C.; Huerta, J.M. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients* 2021, 13 (2), 700. <https://doi.org/10.3390/nu13020700>. PMID: 33671575.

#### **Dirección url**

<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/700>

#### **Información de la revista y criterios de calidad**

*Nombre y abreviatura de la revista:*

- Nombre: *Nutrients*
- Abreviatura JCR: *NUTRIENTS*

*Factor de impacto JCR 2020: 5,717.*

*Área temática JCR: "Nutrition & Dietetics".*

*Posición y cuartil JCR 2020: 17/89. Q1.*

#### **Fecha de envío. Fecha de aceptación**

El manuscrito fue recibido el 11 de enero de 2021. Fue revisado el 12 de febrero de 2021. Fue aceptado el 18 de febrero de 2021 y publicado online el 22 de febrero de 2021.

**Abstract**

The Mediterranean diet (MD) has shown to reduce the occurrence of several chronic diseases. To evaluate its potential protective role on dementia incidence we studied 16,160 healthy participants from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain Dementia Cohort study recruited between 1992–1996 and followed up for a mean ( $\pm$ SD) of 21.6 ( $\pm$ 3.4) years. A total of 459 incident cases of dementia were ascertained through expert revision of medical records. Data on habitual diet was collected through a validated diet history method to assess adherence to the relative Mediterranean Diet (rMED) score. Hazard ratios (HR) of dementia by rMED levels (low, medium and high adherence levels:  $\leq 6$ , 7–10 and  $\geq 11$  points, respectively) were estimated using multivariable Cox models, whereas time-dependent effects were evaluated using flexible parametric Royston-Parmar (RP) models. Results of the fully adjusted model showed that high versus low adherence to the categorical rMED score was associated with a 20% (HR = 0.80, 95%CI: 0.60–1.06) lower risk of dementia overall and HR of dementia was 8% (HR = 0.92, 0.85–0.99,  $p = 0.021$ ) lower for each 2-point increment of the continuous rMED score. By subtypes, a favorable association was also found in women for non-AD (HR per 2-points = 0.74, 95%CI: 0.62–0.89), while not statistically significant in men for AD (HR per 2-points = 0.88, 0.76–1.01). The association was stronger in participants with lower education. In conclusion, in this large prospective cohort study MD was inversely associated with dementia incidence after accounting for major

cardiovascular risk factors. The results differed by dementia sub-type, sex, and education but there was no significant evidence of effect modification.

**Keywords:** Mediterranean diet; dementia; Alzheimer's disease; cohort study; prospective analysis; EPIC-Spain



## BIBLIOGRAFÍA

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Alzheimer's Disease International. 2015. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International: London, UK, 2015.
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1.
4. Towards a dementia plan: a WHO guide. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *J Alzheimer's Dis.* 2018;66(4):1471–81.
7. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.

8. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabárbara J, De-la-Cámara C, Ventura T, Quintanilla MA, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(5):372–83.
9. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008;264(1–2):63–72.
10. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Garre-Olmo J, Román GC. Incidence of Dementia in a Rural Community in Spain: The Girona Cohort Study. *Neuroepidemiology.* 2004;23(4):170–7.
11. Roehr S, Pabst A, Luck T, Riedel-Heller S. Is dementia incidence declining in high-income countries? A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2018;10:1233–47.
12. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2016;374(6):523–32.
13. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology.* 2020;95(5):e519–31.
14. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated

- with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1159–79.
15. Peterson R, Graff-Radford J. Chapter 95. Alzheimer Disease and other Dementias. In: Daroff Robert B, Jankovic Joseph, Mazziota John C, Pomeroy Scott L, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th Edition. Philadelphia PA: Elsevier; 2016. p. 1380-1421.
  16. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1236–48.
  17. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V., Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):634–42.
  18. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263–9.
  19. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular Dementia - Diagnostic-criteria for research studies - Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250–60.
  20. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

21. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de práctica clínica en demencias. Madrid: Ediciones SEN; 2018.
22. Greenland S, Rothman KJ. Chapter 3 Measures of Occurrence. In: Rothman K, Greenland S, & Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 31–51.
23. Buehler JW. Chapter 22 Surveillance. In: Rothman K, Greenland S, & Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 460–80.
24. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 3):iii3-iii13.
25. Lillquist PP. Challenges in surveillance of dementias in New York State. *Prev Chronic Dis*. 2004; 1(1): A08.
26. University of South Carolina. Arnold School of Public Health. Alzheimer's Disease Registry [Internet]. Columbia: University of South Carolina; 2017 [updated 2018 Apr 18; cited 2021 Jun 17]. Available from:  
  
[https://www.sc.edu/study/colleges\\_schools/public\\_health/research/research\\_centers/office\\_for\\_the\\_study\\_of\\_aging/projects\\_programs/alzheimers\\_disease\\_registry.php](https://www.sc.edu/study/colleges_schools/public_health/research/research_centers/office_for_the_study_of_aging/projects_programs/alzheimers_disease_registry.php)
27. Office for the Study of Aging-Arnold School of Public Health. 2019 Annual Report: South Carolina Alzheimer's Disease Registry [Internet]. South Carolina; 2019 [updated 2019; cited 2021 Jun 17]. Available from:

- [https://www.sc.edu/study/colleges\\_schools/public\\_health/documents/alzheimer\\_registry\\_report\\_2019.pdf](https://www.sc.edu/study/colleges_schools/public_health/documents/alzheimer_registry_report_2019.pdf)
28. Religa D, Fereshtehnejad SM, Cermakova P, Edlund AK, Garcia-Ptacek S, Granqvist N, et al. SveDem, the Swedish Dementia Registry - A tool for improving the quality of diagnostics, treatment and care of dementia patients in clinical practice. *PLoS One*. 2015;10(2):14.
  29. Calvo-Perxas L, Osuna MT, Gich J, Eligio-Hernandez E, Linares M, Vinas M, et al. Clinical and demographic characteristics of the cases of dementia diagnosed in the Health District of Girona throughout the period 2007-2010: data from the Girona Dementia Registry (ReDeGi). *Rev Neurol*. 2012;54(7):399–406.
  30. Hussenoeder FS, Riedel-Heller SG. Primary prevention of dementia: from modifiable risk factors to a public brain health agenda? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53:1289–301.
  31. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446.
  32. Rothman KJ, Greenland S. Chapter 7 Cohort Studies. In: Rothman K, Greenland S, & Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 101–10.
  33. Pollán M, Pérez-Gómez B. VI. Estudios de cohortes. En: Escuela Nacional de Sanidad (ENS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación, editor. "Método Epidemiológico." Madrid; 2009. p. 93–116.

34. Riboli E, Hunt K, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr.* 2002;5(6b):1113–24.
35. Langenberg C, Sharp S, Forouhi NG, Franks PW, Schulze MB, Kerrison N, et al. Design and cohort description of the InterAct Project: An examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study. *Diabetologia.* 2011;54(9):2272–82.
36. Danesh J, Saracci R, Berglund G, Feskens E, Overvad K, Panico S, et al. EPIC-Heart: The cardiovascular component of a prospective study of nutritional, lifestyle and biological factors in 520,000 middle-aged participants from 10 European countries. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(2):129–41.
37. Huerta JM, Chirlaque MD, Tormo MJ, Gavrila D, Arriola L, Moreno-Iribas C, et al. Physical activity and risk of cerebrovascular disease in the European prospective investigation into cancer and nutrition-Spain study. *Stroke.* 2013;44:111–8.
38. Gallo V, Brayne C, Forsgren L, Barker RA, Petersson J, Hansson O, et al. Parkinson's Disease Case Ascertainment in the EPIC Cohort: The NeuroEPIC4PD Study. *Neurodegener Dis.* 2015;15(6):331–8.
39. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol.* 1997;26(1):S6-14.
40. González CA, Navarro C, Martínez C, Quirós JR, Dorronsoro M, Barricarte

- A, et al. El estudio prospectivo Europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC). *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78(2):167–76.
41. Navarro C, Tormo M-J, Chirlaque M-D. Evaluación del estado nutricional de la cohorte EPIC-Murcia. Murcia: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Serie de informes nº 27, 1999.
  42. Willett WC. Chapter 29 Nutritional Epidemiology. In: Rothman K, Greenland S, & Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 580–98.
  43. López García E. 8. Instrumentos de medición de la dieta. En: Escuela Nacional de Sanidad (ENS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación, editor. “Nutrición en Salud pública.” Madrid; 2017. p. 160–74.
  44. Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):912–21.
  45. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182048.
  46. Galbete C, Toledo E, Toledo JB, Bes-Rastrollo M, Buil-Cosiales P, Marti A, et al. Mediterranean diet and cognitive function: the SUN project. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(3):305–12.
  47. Tangney CC, Kwasny MJ, Li H, Wilson RS, Evans DA, Morris MC. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in

- a community population. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(3):601–7.
48. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes.* 2000;24:1119–30.
49. Mendez MA, Popkin BM, Buckland G, Schroder H, Amiano P, Barricarte A, et al. Alternative methods of accounting for underreporting and overreporting when measuring dietary intake-obesity relations. *Am J Epidemiol.* 2011;173(4):448–58.
50. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. Foods. *Int J Epidemiol.* 1997;26(Suppl 1):S91-9.
51. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. II. Nutrients. *Int J Epidemiol.* 1997;26(Suppl 1):S100-9.
52. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. III. Biochemical markers. *Int J Epidemiol.* 1997;26(Suppl 1):S110-7.
53. Slimani N, Torrent M, Farriol N, Moreno I, Hémon B, González C, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Food Composition Tables-Spain. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1991.
54. Slimani N, Deharveng G, Unwin I, Southgate DAT, Vignat J, Skeie G, et al. The EPIC nutrient database project (ENDB): A first attempt to standardize nutrient databases across the 10 European countries participating in the

- EPIC study. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(9):1037–56.
55. The InterAct Consortium. Validity of a short questionnaire to assess physical activity in 10 European countries. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(1):15–25.
56. Belanger CF, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. The nurses' health study. *Am J Nurs.* 1978;78(6):1039-40.
57. Andreu-Reinón ME, Huerta JM, Gavrilá D, Amiano P, Mar J, Tainta M, et al. Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort. *J Alzheimer's Dis.* 2020;78(2):543–55.
58. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett CW. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):912–21.
59. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevič BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 1984;13:141–54.
60. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
61. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017;72(1):30–43.
62. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and

- health status: An updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2013;17(12):2769–82.
63. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(10):1063.
64. Van Den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, Van De Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr.* 2019 ;10(6):1040–65.
65. Chen X, Maguire B, Brodaty H, O'Leary F. Dietary patterns and cognitive health in older adults: A systematic review. *J Alzheimer's Dis.* 2019;67(2):583–619.
66. Haring B, Wu C, Mossavar-Rahmani Y, Snetselaar L, Brunner R, Wallace RB, et al. No Association between Dietary Patterns and Risk for Cognitive Decline in Older Women with 9-Year Follow-Up: Data from the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(6):921-930.e1.
67. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(9):1007–14.
68. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4716.

69. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(3):318-326.
70. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr*. 2006;9(1a):132–46.
71. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311(7018):1457–60.
72. Buckland G, Gonzalez CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(12):1518–29.
73. Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(12):2918–27.
74. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599–608.
75. Psaltopoulou T, Kyrozi A, Stathopoulos P, Trichopoulos D, Vassilopoulos D, Trichopoulou A. Diet, physical activity and cognitive impairment among elders: The EPIC-Greece cohort (European Prospective Investigation into

- Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr.* 2008;11(10):1054–62.
76. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med.* 2007;44(4):335–40.
77. Goulet J, Lamarche B, Nadeau G, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. *Atherosclerosis.* 2003;170(1):115–24.
78. Patterson RE, Haines PS, Popkin BM. Diet quality index: Capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc.* 1994;94(1):57–64.
79. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Salcuni M, Siani A, Giacco A, Donati MB, et al. A high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with Type 2 diabetes. *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1744–52.
80. Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an “a priori” defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr.* 2002;41(6):249–57.
81. Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchiù MP, Verducci G, Fruttini D. Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend of food and nutrient intake from 1960 to 1991. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(11):854–60.
82. Andreu-Reinón ME, Gavrila D, Chirlaque MD, Colorado-Yohar SM, Amiano

- P, Ardanaz E, et al. Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort. *Neuroepidemiology*. 2018;52(1–2):63–73.
83. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Chapter 9 Validity in Epidemiologic Studies. In: Rothman K, Greenland S, & Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 129–47.
84. Eurostat's task force. Eurostat Methodologies and Working papers. Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's task force [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013 [cited 2021 Jun 17]. 126 p. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f>
85. Ahmad OB, Boschi-pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. GPE Discussion Paper Series [Internet]. World Health Organization; 2001 [cited 2021 Jun 17]. 14 p. Available from: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
86. Damián J, Aragonés N. V. Análisis de datos epidemiológicos. En: Escuela Nacional de Sanidad (ENS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación., editor. "Método Epidemiológico." Madrid; 2009. p. 74–92.
87. Selvin S. 4. Product limit estimation. In: *Survival Analysis for Epidemiologic and Medical Research (Practical Guides to Biostatistics and*

- Epidemiology). Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 68–90.  
doi:10.1017/CBO9780511619809
88. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002;21(15):2175–97.
89. Royston P, Lambert PC. 1. Introduction. In: Royston P, Lambert PC, editors. *Flexible parametric survival analysis using Stata: beyond the Cox model*. First edit. College Station (Texas): STATA Press; 2011. p. 25–59.
90. Rius Gibert C, Pérez Albarracín G; Grupo Cohesca. Age as time-scale: an application to the survival analysis of chronic diseases. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80(6):657-64.
91. Andreu-Reinón ME, Chirlaque MD, Gavrila D, Amiano P, Mar J, Tainta M, et al. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer’s Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(2):700.
92. Selvin S. 9. General Hazards: nonparametric. In: *Survival Analysis for Epidemiologic and Medical Research (Practical Guides to Biostatistics and Epidemiology)*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 184–218. doi:10.1017/CBO9780511619809
93. Dupont W. 6. Introduction to survival analysis. In: Dupont W, editor. *Statistical Modeling for Biomedical Researchers: A Simple Introduction to the Analysis of Complex Data*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 287–314. doi:10.1017/CBO9780511575884

94. Testing the proportional hazard assumption in Cox models [Internet]. UCLA: Statistical Consulting Group [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://stats.idre.ucla.edu/other/examples/asa2/testing-the-proportional-hazard-assumption-in-cox-models/>
95. Greenland S. Chapter 16 Applications of Stratified Analysis Methods. In: Rothman K, Greenland S, & Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 286–302.
96. Selvin S. 3. Two especially useful estimation tools. In: *Survival Analysis for Epidemiologic and Medical Research (Practical Guides to Biostatistics and Epidemiology)*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 53–68. doi:10.1017/CBO9780511619809
97. Dupont WD. 3. Multiple linear regression. In: Dupont, W. *Statistical Modeling for Biomedical Researchers: A Simple Introduction to the Analysis of Complex Data*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 97–158. doi:10.1017/CBO9780511575884
98. FAQ: How are the likelihood ratio, Wald, and Lagrange multiplier (score) tests different and/or similar? [Internet]. UCLA: Statistical Consulting Group [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://stats.idre.ucla.edu/other/mult-pkg/faq/general/faqhow-are-the-likelihood-ratio-wald-and-lagrange-multiplier-score-tests-different-andor-similar/>
99. Chien IC, Lin YC, Chou YJ, Lin CH, Bih SH, Lee CH, et al. Treated prevalence and incidence of dementia among National Health Insurance enrollees in Taiwan, 1996-2003. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21(2):142–8.

100. Knopman DS, Petersen RC, Rocca WA, Larson EB, Ganguli M. Passive case-finding for Alzheimer's disease and dementia in two U.S. communities. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(1):53–60.
101. Stang PE, Yanagihara T, Swanson JW, Beard CM, Melton LJ. A population-based study of migraine headaches in olmsted county, minnesota case ascertainment and classification. *Neuroepidemiology.* 1991;10(5–6):297–307.
102. Whisnant JP, Joseph Melton L, Davis PH, Michael O'Fallon W, Nishimaru K, Schoenberg BS. Comparison of case ascertainment by medical record linkage and cohort follow-up to determine incidence rates for transient ischemic attacks and stroke. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(8):791–7.
103. Liisa Jaakkimainen R, Bronskill SE, Tierney MC, Herrmann N, Green D, Young J, et al. Identification of Physician-Diagnosed Alzheimer's Disease and Related Dementias in Population-Based Administrative Data: A Validation Study Using Family Physicians' Electronic Medical Records. *J Alzheimer's Dis.* 2016;54(1):337–49.
104. Bharmal MF, Weiner M, Sands LP, Xu H, Craig BA, Thomas J. Impact of Patient Selection Criteria on Prevalence Estimates and Prevalence of Diagnosed Dementia in a Medicaid Population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21(2):92–100.
105. Schneider AL, Gottesman RF, Mosley T, Alonso A, Knopman DS, Coresh J, et al. Cognition and Incident Dementia Hospitalization: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neuroepidemiology.* 2013;40(2):117–24.

106. St. Germaine-Smith C, Metcalfe A, Pringsheim T, Roberts JI, Beck CA, Hemmelgarn BR, et al. Recommendations for optimal ICD codes to study neurologic conditions: a systematic review. *Neurology*. 2012;79(10):1049-55.
107. van de Vorst IE, Vaartjes I, Sinnecker LF, Beks LJM, Bots ML, Koek HL. The validity of national hospital discharge register data on dementia: A comparative analysis using clinical data from a university medical centre. *Neth J Med*. 2015;73(2):69–75.
108. Stephan BCM, Birdi R, Tang EYH, Cosco TD, Donini LM, Licher S, et al. Secular trends in dementia prevalence and incidence worldwide: A systematic review. *J Alzheimer's Dis*. 2018;66(2):653–80.
109. Knopman DS, Roberts RO, Pankratz VS, Cha RH, Rocca WA, Mielke MM, et al. Incidence of dementia among participants and nonparticipants in a longitudinal study of cognitive aging. *Am J Epidemiol*. 2014;180(4):414–23.
110. Rocca WA, Cha RH, Waring SC, Kokmen E. Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol*. 1998 Jul 1;148(1):51–62.
111. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, Belle S, DeKosky ST. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population. The MoVIES project. *Neurology*. 2000;54(5):1109–16.
112. Matthews F, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study Investigators. The Incidence of Dementia in England and Wales: Findings from the Five Identical Sites of the MRC CFA Study. *PLoS*

- Med. 2005;2(8):e193.
113. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and alzheimer's disease in elderly community residents of south-western france. *Int J Epidemiol.* 1994;23(6):1256–61.
  114. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147(6):574–80.
  115. Hagnell O, Ojesjö L, Rorsman B. Incidence of dementia in the Lundby Study. *Neuroepidemiology.* 1992;11(Suppl 1):61–6.
  116. Tsolaki M, Fountoulakis C, Pavlopoulos I, Chatzi E, Kazis A. Prevalence and incidence of Alzheimers disease and other dementing disorders in Pylea, Greece. *Am J Alzheimer's Dis.* 1999;14(3):138–48.
  117. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology.* 2005;64(9):1525–30.
  118. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(1):41–8.
  119. Livingstone MBE, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr.* 2003;133(Suppl 3):895S-920S.
  120. Black AE, Goldberg GR, Jebb SA, Livingstone MB, Cole TJ PA. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy

- physiology: 2. Evaluating the results of published surveys. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45(12):583–99.
121. Tanaka T, Talegawkar SA, Jin Y, Colpo M, Ferrucci L, Bandinelli S. Adherence to a mediterranean diet protects from cognitive decline in the invecchiare in Chianti study of aging. *Nutrients.* 2018;10(12):2007.
122. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. *Epidemiology.* 2013;24(4):479-89.
123. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean Diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer’s Dis.* 2014;39(2):271–82.
124. Hu EA, Wu A, Dearborn JL, Gottesman RF, Richey Sharrett A, Steffen LM, et al. Adherence to Dietary Patterns and Risk of Incident Dementia: Findings from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Alzheimer’s Dis.* *J Alzheimers Dis.* 2020;78(2):827-35.
125. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302(6):638–48.
126. Webb L. COVID-19 lockdown: A perfect storm for older people’s mental health. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2021; 28(2): 300.
127. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical

- activity: Results of the ECLB-COVID19 international online survey. *Nutrients*. 2020;12(6):1583.
128. Di Santo SG, Franchini F, Filiputti B, Martone A, Sannino S. The Effects of COVID-19 and Quarantine Measures on the Lifestyles and Mental Health of People Over 60 at Increased Risk of Dementia. *Front Psychiatry*. 2020;11:578628.
129. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *GeroScience*. 2020;42(6):1547–78.
130. Iodice F, Cassano V, Rossini PM. Direct and indirect neurological, cognitive, and behavioral effects of COVID-19 on the healthy elderly, mild-cognitive-impairment, and Alzheimer's disease populations. *Neurol Sci*. 2021;42(2):455-65.
131. Ghosal S, Sinha B, Majumder M, Misra A. Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):319–23.
132. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *Br Med J*. 2001;322(7300):1447–51.
133. Ismail II, Kamel WA, Al-Hashel JY. Association of COVID-19 Pandemic and Rate of Cognitive Decline in Patients with Dementia and Mild Cognitive

Impairment: A Cross-sectional Study. *Gerontol Geriatr Med.* 2021;7:  
23337214211005223.